FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970 N° 431

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'état)

par

Manoutchehr NOURBAKHCHE

Né le 1er Juillet 1940 à TEHERAN (IRAN)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ASSOCIATION D'UNE ANEMIE HEMOLYTIQUE PAR AUTO-ANTICORPS ET D'UNE ERYTHROBLASTOPENIE AIGUE AU COURS D'UNE HEPATITE VIRALE CHEZ L'ENFANT

Président : Monsieur JULIEN MARIE, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'état)

par

Manoutchehr NOURBAKHCHE

Né le 1er Juillet 1940 à TEHERAN (IRAN)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ASSOCIATION D'UNE ANEMIE HEMOLYTIQUE PAR AUTO-ANTICORPS ET D'UNE ERYTHROBLASTOPENIE AIGUE AU COURS D'UNE HEPATITE VIRALE CHEZ L'ENFANT

Président : Monsieur JULIEN MARIE, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je dédie cette thèse à mon Père,

le Général NOURBAKHCHE.

A mon Maître et Président de thèse,

le Professeur JULIEN MARIE

Membre de l'Académie de Médecine,

Professeur de Clinique Médicale Infantile et de Pédiatrie Sociale,

Médecin de l'hôpital des ENFANTS-MALADES,

Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui me fait le grand honneur de présider cette thèse.

En témoignage de mon attachement respectueux.

A mon Maître,

Le Docteur R. PERELMAN

Professeur agrégé,
Médecin des Hôpitaux de Paris,

Qui m'a inspiré et confié le sujet de cette thèse et m'en a guidé la rédaction.

En témoignage de mon admiration pour son enseignement.

A mon Maître,

Le Docteur J.C. HOMBERG,

Chef du Laboratoire d'Immunopathologie du
Centre de Transfusion de Paris,

Qui m'a aidé et guidé dans la
réalisation de ce travail.

En témoignage de ma reconnaissance
pour son enseignement et son hospi-
talité.

A mes Maîtres d'Externat,

Monsieur le Docteur H. MULER,

Monsieur le Professeur M. FEVRE,

Monsieur le Docteur E. AZERAD,

Monsieur le Professeur Cl. LAUNAY,

Monsieur le Professeur A. MEYER,

Monsieur le Professeur J. LISSAC,

Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE.

ASSOCIATION D'UNE ANEMIE HEMOLYTIQUE PAR AUTO-ANTICORPS ET D'UNE ERYTHROBLASTOPENIE AIGUE AU COURS D'UNE HEPATITE VIRALE CHEZ L'ENFANT

I - INTRODUCTION

A - RAPPEL HISTORIQUE

En 1948, Owren (47) décrivit 6 cas de crises aplastiques atteignant surtout la lignée érythroblastique au cours d'anémies hémolytiques congénitales type Minkowski-Chauffard. Cette érythroblastopénie est caractérisée par un blocage temporaire de la maturation érythroblastique avec apparition de cellules géantes proérythroblastiques due à une polyploïdie. Le retentissement sanguin est l'anémie associée à une réticulocytopénie et parallèlement il existe une granulopénie se traduisant par une prédominance des formes jeunes au niveau de la moelle. L'association d'une thrombopénie pouvant entraîner un purpura est également possible. Mais parmi ces 6 cas, Owren constate que 4 appartenaient à la même famille, ce qui l'amène à supposer l'existence d'un facteur exogène commun.

Avant Owren, en cette même année 1948, Dameshek et Bloom (14) avaient déjà décrit des cas de crises réticulocytopéniques au cours d'anémies hémolytiques sphérocytaires, mais ces crises devaient selon ces auteurs être mises sur le compte de l'hémolyse et non d'un blocage érythropoïétique.

La description faite par Gasser (24) et l'étude réalisée par Manios dans sa thèse portant sur ce même sujet, sont contemporaines de l'article d'Owren.

Enfin, cette érythroblastopénie aigue fut décrite non seulement au cours d'autres anémies hémolytiques congénitales (41) telle que la drépanocytose (Singer et Coll.) mais lors d'anémies hémolytiques acquises par auto-anticorps (Veras et Manios) et lors du favisme (Manios).

Mais ce blocage érythroblastique peut déborder le cadre des anémies hémolytiques ; ainsi Gasser (24) rapporta en 1950 des

.../

érythroblastopénies chez des enfants atteints de maladies différentes, mais ayant en commun des manifestations allergiques par suite d'agressions diverses, infectieuses, toxiques, médicamenteuses.

Par la suite, d'autres auteurs ont constaté et retranscrit des crises analogues chez des sujets atteints d'affections diverses (toxiallergiques, infectieuses tant bactériennes que virales) (43) de carences protidiques, d'hémopathies malignes (leucoses aigues ou chroniques) d'anémies mégaloblastiques (7-32).

B - ANALYSE DES FAITS

En fait, ces érythroblastopénies aigues ont un aspect identique à celles observées lors de la microsphérocytose congénitale . Pourquoi passent-elles alors plus volontiers inaperçues ? Sont-elles plus atténuées ? En fait, si l'érythroblastopénie est plus fréquente au cours des maladies hémolytiques, ce n'est qu'une apparence. Cette fréquence relative ne serait imputable qu'à l'existence d'hémolyse préalable. En effet, une érythroblastopénie transitoire ne détermine une anémie que si la durée de vie des hématies est raccourcie. Aussi, lorsque les hématies ont une durée de vie normale de 120 jours environ, un arrêt de maturation médullaire qui ne persiste qu'une quinzaine de jours environ, n'entraîne pratiquement aucune modification conséquente au niveau de l'hémogramme, alors qu'une réticulocytopénie ne durant qu'une semaine mais survenant chez un sujet atteint de sphérocytose congénitale, au cours de laquelle la durée de vie des hématies est de 15 jours environ, suffirait à faire chuter l'hématocrite de 30 à 15 % (8). Cependant, bien que la durée de vie des hématies sphérocytaires constitue par sa brièveté l'élément révélateur en ce qui concerne le phénomène érythroblastopénique, peut-elle expliquer par ce simple raccourcissement une déglobulisation aussi rapide et intense que celle rapportée par exemple dans une des observations d'Owren, où l'on voit chuter le chiffre

.../

des globules rouges de 4.500.000 à 1.500.000 en 4 jours seulement (44) ? Owren croyait qu'un arrêt de maturation érythroblastique survenant chez un sujet atteint de sphérocytose congénitale était susceptible de provoquer à elle seule un tel déficit globulaire, et il pensait qu'il n'y avait aucune hémolyse associée dans l'explication de cette anémie franche et brutale.

Or, contrairement à Owren, certains auteurs (1) ont cherché à démontrer, par une analyse clinique et surtout biologique plus approfondie, qu'une hyperhémolyse accompagnait cette phase d'érythroblastopénie. Leurs arguments, outre l'importance d'une anémie rapidement constatée sont double ; une accentuation de l'ictère durant cette phase de déglobulisation (39-42) et une bilirubinémie initialement élevée et qui le reste durant cette phase pour ne baisser que lors de la période de regénération (18).

En fait, il s'agit de deux phénomènes isolés pouvant s'associer parfois à l'occasion d'une même étiologie commune. L'anémie même intense et rapide peut être due à un blocage temporaire des mitoses du proérythroblaste. En effet, cette érythroblastopénie qui sera responsable de l'appauvrissement remarquable des réticulocytes puis du nombre des hématies le fera avec une certaine latence ; mais on sait qu'au début une réticulocytose normale voire accentuée, peut exister alors que s'est déjà installé le blocage médullaire des érythroblastes, et la connaissance de l'érythroblastopénie peut éventuellement être retardée si on ne pratique pas au même moment un médullogramme, et le phénomène peut paraître plus rapide que son déroulement ne l'est en fait.

D'ailleurs, Owren (47) avait bien étudié la symptomatologie de ces crises où il distinguait trois phases. Pendant la crise il constatait outre une diminution du nombre des leucocytes et des plaquettes accompagnant l'anémie grave fébrile, une disparition des réticulocytes, une diminution de l'ictère alors que le volume de la rate n'est pas modifié. Quant à l'augmentation du

.../

fer sérique, il pensait qu'elle était due au refus par la moelle, conséquence du blocage de l'érythropoïèse. Ce phénomène est bien connu actuellement (8) où le Fe 59 injecté pendant des crises érythroblastopéniques ne quitte le plasma que très lentement, la demi-vie étant de 6 h 45 alors que normalement elle ne dure que 1 h 30. Enfin, pendant le déblocage, il assistait à une reprise intense de l'érythropoïèse médullaire avec la présence de nombreux érythroblastes acidophiles au médulogramme ; quant à l'hémogramme, le phénomène se traduisait par une remontée des leucocytes et des plaquettes précédant la crise réticulocytaire. Après ce déblocage, il remarquait une chute de la fièvre, une réapparition de l'ictère et une baisse du fer sérique qu'il considérait comme le stigmate de son utilisation. Ainsi, nous voyons qu'au cours de la sphérocytose héréditaire, les poussées de déglobulisation résultent soit d'une brusque exagération de l'hyperhémolyse (14), soit d'une aplasie médullaire aigue transitoire élective ou globale (47), soit plus rarement de l'association des deux rendant le phénomène encore plus intense et plus grave (1).

C - EN RESUME

L'association d'une érythroblastopénie et d'une anémie hémolytique aigue peut se voir dans des circonstances diverses que nous pouvons schématiser comme suit :

- dans le cadre d'une anémie hémolytique constitutionnelle, en général globulaire
  - . de type sphérocytaire
  - . de type non sphérocytaire
- dans le cadre d'une anémie hémolytique acquise en général extra globulaire, mis à part la maladie de Marchiafava Micheli
  - . de type toxique direct
  - . de type infectieuse : - bactérienne
    - virale (ayant en commun un mécanisme immunitaire)

.../

Pour illustrer l'association d'une érythroblastopénie et d'une anémie hémolytique au cours d'une infection virale, nous allons rapporter une observation qui est la première, à notre connaissance, où l'association d'érythroblastopénie aigue avec ou par auto-anticorps a été reconnue au cours d'une hépatite virale qui s'est terminée par une varicelle maligne (48).

D - PLAN

Après avoir énoncé entièrement cette observation, nous analyserons la triple association, hépatite, hémolyse et érythroblastopénie, en étudiant respectivement :

- l'hémolyse au cours des hépatites infectieuses
    - . la fréquence d'une telle association
    - . le mécanisme présumé de cette hémolyse.
- secondairement l'érythroblastopénie au cours des hépatites infectieuses
    - . pour en confirmer la rareté
    - . et supposer un facteur étiopathogénique

Enfin, il convient de préciser que pour notre étude, nous nous réfèrerons plus particulièrement à trois articles :

- le premier est une observation rapportée par Mengel (43) où il constate l'existence simultanée d'une hémolyse et d'un arrêt de l'hématopoïèse au décours d'une mononucléose infectieuse, non seulement parce que cette observation se rapproche de la nôtre en ce qui concerne l'énoncé des faits, mais parce que la parenté entre les deux affections, hépatite infectieuse et mononucléose infectieuse n'en constitue qu'une similitude de plus.

.../

- le second, fait par Alagille et Coll. (1) qui traite de l'érythroblastopénie aigue avec test de Coombs passagèrement positif, le tout survenant chez des enfants porteurs d'une sphérocytose héréditaire, parce que les données étiopathogéniques supposées seront celles que nous développeront.

- le troisième (26), est basé sur la constatation d'une atteinte successive des éléments sanguins, survenant chez un jeune homme atteint d'une maladie de Hodgkin et chez lequel une rechute anémique de type hémolytique s'associe à une érythroblastopénie, observation dont l'analyse peut nous apporter une preuve indirecte concernant le mécanisme de l'érythroblastopénie.

Nous terminerons notre étude en précisant quelques données directives qui nous aiderons à mieux comprendre ces phénomènes.

.../

II - OBSERVATION

L'enfant Gui... Antony, âgé de 14 mois $\frac{1}{2}$, est hospitalisé dans le service du Professeur Julien-Marie le 6 Mars 1968, pour un ictère ayant débuté 15 jours auparavant, alors que cet enfant était jusque-là en excellent état général.

ANTECEDENTS

Personnels :

L'enfant est né le 18 Décembre 1966, au terme d'une grossesse normale. L'accouchement a été normal, le cri immédiat, le poids de naissance de 3,200 kg. Il n'y a pas eu d'ictère néo-natal. Aucun antécédent pathologique n'est à signaler.

Familiaux :

Au moment de l'hospitalisation, le père a 25 ans, la mère a 22 ans ; ils n'ont présenté aucune affection notable, et en particulier pas d'hépatite.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Avant l'hospitalisation :

Vers le 12 Février, on découvre à la consultation de l'Ecole de Puériculture un subictère avec urines foncées et, semble-t-il, selles de coloration normale ; l'enfant est alors traité par le Sorbitol.

Le 19 Février, l'ictère s'étant accentué, le médecin traitant (Docteur L. Rosenfeld) est appelé ; il conseille la poursuite de cette médication.

L'enfant est revu par son médecin le 26 Février et, après échec d'un traitement par le Cortancyl, il est adressé dans le service.

.../

L'examen durant l'hospitalisation :

L'examen clinique met en évidence deux syndromes : un syndrome ictérique ; un syndrome anémique.

1) - Le syndrome ictérique est évident.

L'ictère est généralisé aux téguments et aux muqueuses, relativement peu intense ; les urines sont foncées, contenant des pigments biliaires, initialement pas de sels biliaires ni d'urobiline ; les selles sont de coloration normale, du moins au début de l'hospitalisation.

Surtout on note l'existence

- d'une hépatomégalie : le foie déborde le gril costal de 4 cm sur la ligne mamelonnaire ; il est de consistance ferme ;
- d'une splénomégalie : la rate déborde de 3 cm le gril costal sur la ligne axillaire.

2) - Le syndrome anémique est également patent : la pâleur est importante, et s'accompagne de tachycardie, d'un souffle systolique apexien.

Les examens complémentaires confirment et précisent ces deux syndromes.

1) - Ictère par hépatite :

L'exploration fonctionnelle hépatique du 6-3-1968 (tableau I) est compatible avec le diagnostic d'hépatite ; et les taux élevés de Cholestérol, de lipides, ne vont pas contre cette hypothèse.
D'ailleurs, la ponction-biopsie hépatique, pratiquée le 20 Mars, confirme ce diagnostic (Docteur Watchi) : "à l'examen histologique, l'architecture lobulaire du foie est conservée. Les anomalies cellulaires entraînent une désorganisation de la structure radiée. Les hépatocytes sont dégranulés, ont un

.../

noyau qui contient parfois un volumineux nucléole. Il existe une cholostase intra-lobulaire. Les espaces portes sont soulignés par de petits infiltrats de cellules rondes et une discrète fibrose".

2) - Anémie par érythroblastopénie et hémolyse (tableau II) :

L'anémie est importante (2 400 000), avec valeur globulaire à 0,89 et réticulocytose à 1,5 %, sans anisocytose ni poïkilocytose ; globules blancs et plaquettes sont normaux. Cette anémie est liée à une érythroblastopénie et à une hémolyse.
L'érythroblastopénie a été d'emblée suspectée sur l'absence de signes de régénération, et sur la réticulocytose à 1,5 %.
Elle a été confirmée par l'étude du myélogramme (7-3-1968), montrant l'arrêt de la maturation au stade des érythroblastes basophiles ; on ne voit pas d'érythroblastes polychromatophiles ni d'érythroblastes orthochromatiques ; les autres lignées médullaires sont normales.
L'hémolyse par (ou avec) auto-anticorps est également certaine.

- Elle a été suspectée cliniquement sur divers arguments : présence d'une splénomégalie notable, mais c'est là un argument non formel ; absence de décoloration des selles ; importance de l'anémie alors que l'affection n'évoluait que depuis 3 semaines ; inefficacité de la transfusion du 9-3-1968, qui est suivie d'une coloration nette des selles.

- Elle a été confirmée par les examens biologiques. Certes, l'aplasie médullaire amputait la séméiologie des signes classiques de régénération, et de l'élévation de la réticulocytose. Cependant, militaient pour l'hémolyse : le caractère mixte de l'hyperbilirubinémie, mais c'est là un fait banal lors des hépatites ; l'élévation du stercobilinogène fécal avant toute transfusion (le 8-3-1968, le taux était de 11 mg/24 h, alors qu'il est normalement de 3 à 4 mg/24 h) ;

.../

le taux élevé du fer sérique (240 gamma %) avant toute transfusion, encore que le syndrome de cytolyse hépatique comporte une hypersidérémie ; surtout la positivité du test de Coombs, de type mixte (IgG, IgM + C').

- Notons que l'étude isotopique n'a pu être pratiquée, et qu'il n'existait aucun signe en faveur d'une maladie de Minkowski-Chauffard, d'une hémoglobinopathie (électrophorèse normale), d'un déficit enzymatique érythrocytaire (en particulier : G.6-PD normale).

EVOLUTION

Evolution immédiate :

L'enfant est traité par la prednisone à la dose de 2 mg/kg/jour, non pas tant en raison de l'hépatite que de l'anémie hémolytique. Par suite de l'anémie intense, il reçoit, au début, 2 transfusions de 100 cc. L'évolution est d'emblée favorable.

1) L'Hépatite :

- L'ictère régresse au bout de quelques jours, tandis que le volume du foie et celui de la rate diminuent progressivement.
- Le retour à la normale des tests biologiques se fait progressivement (tableau I).

2) L'Erythroblastopénie (tableau II) :

La réparation médullaire est rapide. Une ponction sternale pratiquée 5 jours après la première montre une érythroblastose à 15 %, avec surtout disparition du blocage et présence d'érythroblastes polychromatophiles et orthochromatiques. Les myélogrammes successifs confirment cette réparation.

3) L'Hémolyse (tableau II) :

L'hémolyse par contre est plus lente à se réparer : 3 semaines

.../

après le début, l'anémie est toujours aux alentours de 2 500 000 G.R. et il faudra attendre 1 mois ½ avant d'atteindre un chiffre de 4 millions.

Les anticorps anti-érythrocytaires semblent vouloir disparaître, puisqu'un test de Coombs pratiqué le 11-4-1968 reste positif mais seulement avec l'antiglobuline IgG. Cependant, le 13-5-1968 le test de Coombs est encore positif, et on retrouve à nouveau la fixation de complément à la surface de l'hématie.

L'enfant quitte le service le 29-4-1968.

Evolution secondaire :

Il est de nouveau hospitalisé le 24-5-1968 pour une rechute de l'ictère : celui-ci est généralisé, peu intense ; les urines sont foncées avec présence de nombreux pigments et sels biliaires ; les selles sont de couleur normale.

- A l'examen on note l'existence d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie. Les résultats des examens biologiques confirment la rechute de l'hépatite (cf tableau I).
- Par contre, la numération sanguine reste normale.

L'enfant est de nouveau traité par la prednisone (2 mg/kg/jour) à partir du 14-6-1968. L'amélioration sera progressive.

- Le volume du foie et celui de la rate diminuent au bout de quelques jours, mais la diminution de l'intensité de l'ictère sera plus lente.
- Les examens biologiques montrent également une amélioration progressive (tableau I).

Au total, rechute de l'hépatite évoluant semble-t-il favorablement sous corticothérapie, sans atteinte sanguine.

Terminaison :

Cependant, le 29-6-1968 apparaît une varicelle avec température à

.../

39°8. L'enfant est perfusé, et on ajoute dans la perfusion 40 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone/24 heures, alors qu'il prenait 15 mg/jour de prednisone "per os".

Le 2-7-1968, on note une polypnée importante ; les éléments de la varicelle sont hémorragiques et on note des hématomes aux points de piqure. La radiographie thoracique montre des trainées hilifuges ; l'E.E.G. révèle un tracé très altéré "du type III des méningo-encéphalites" ; la P.L. est normale.

L'enfant meurt le 5-7-1968. Nous marquerons les données essentielles de l'autopsie (Docteur Watchi).

L'examen macroscopique montre les faits suivants :

- Un épanchement citrin (300 ml) dans la plèvre droite, et un épanchement (40 ml) dans le sac péricardique.
- Foie : 600 g. Sur un fond vert-jaunâtre, se détache un semis lenticulaire dont la périphérie est congestive, le centre jaunâtre. Cet aspect est retrouvé à la coupe. Celle-ci est malaisée, le foie est dur. La capsule de Glisson n'est pas épaissie et la surface du foie est lisse.
- Rate : 55 g. capsule discrètement épaissie. Présence sur un fond rouge vineux de taches de 1 à 10 mm de diamètre, de teinte jaunâtre. A la coupe, on retrouve ce même aspect évoquant par places des infarctus blancs (mais la rate a une surface lisse). Il existe en outre, par places, une petite ponctuation violacée évoquant des phénomènes récents.

L'examen histologique précise essentiellement certains faits :

- Le foie présente, sur un fond d'hépatite cirrhogène avec très nombreux symplasmes, fibrose inflammatoire mutilante, cholostase péri et intra-lobulaire, nombreux dépôts de fer, des lésions récentes étendues de nécrose acidophile sans topographie particulière.

.../

- La rate contient de nombreux et petits foyers de nécrose acidophile avec ou sans remaniements hémorragiques, sans thrombus visibles.

Conclusion :

- Hépatite cirrhogène.
- Varicelle maligne terminale avec nombreux foyers récents de nécrose acidophile dans le foie, la rate, les ganglions péripancréatiques, les surrénales.

Voir Tableaux I et II pages suivantes.

.../

Bilirubinémie				
- totale	70 mg/l	110 mg/l	55 mg/l	15 mg/l
- directe	49 mg/l	76 mg/l	44 mg/l	11 mg/l
- indirecte	21 mg/l	34 mg/l	11 mg/l	4 mg/l
Cholestérol	2,80 g/l	Total : 2,45 g/l Estérifié : 1,45 g/l Rapport : 0,50	Total : 3,35 g/l Estérifié : 2,15 g/l Rapport : 0,64	Total : 2,45 g/l Estérifié : 1,62 g/l Rapport : 0,66
Lipides	15,9 g/l	8,90 g/l	10,25 g/l	7,75 g/l
Phosphatases alcalines	16,5 U.B.		9 U.B.	12 U.B.
Coagulation				
- Temps de Quick	84 %	43 %	90 %	73 %
- Prothrombine	100 %	66 %	100 %	100 %
- Proconvertine	74 %	44 %	73 %	100 %
- Accélérine	100 %	85 %	100 %	100 %
Transaminases	S.G.O.T. : 700 U.F. S.G.P.T. : 320 U.F.	S.G.O.T. : 600 U.F. S.G.P.T. : 1180 U.F.	S.G.O.T. : 185 U.F. S.G.P.T. : 82 U.F.	S.G.O.T. : 50 U.F. S.G.P.T. : 80 U.F.
Tests de floculation				
- Thymol		14,7 U.V.	4,2 U.V.	2,1 U.V.
- Hanger		Négatif	Négatif	Négatif
Protides-électrophorèse	Protides totaux : 62 g‰ Albumine : 59,5 % alpha 1 = 2,9 % alpha 2 = 10,8 % beta = 9,4 % gamma = 17,4 %	Protides totaux : 63,5 g‰ Albumine : 54 % alpha 1 = 7 % alpha 2 = 12,4 % beta = 8,6 % gamma = 18 %	Protides totaux : 71 g‰ Albumine : 59,5 % alpha 1 = 4,7 % alpha 2 = 10,8 % beta = 9,9 % gamma = 11,5 %	Protides totaux : 70 g‰ Albumine : 69 % alpha 1 = 2,7 % alpha 2 = 8,6 % beta = 8,2 % gamma = 11,5 %
Immuno-électrophorèse		Compte tenu de l'âge, il existe une légère augm. des IgA et des IgG		
Urines				
- Pigments biliaires	++			
- Sels biliaires	Absence			

TABLEAU I

Bilirubinémie			
- totale	95 mg/l	95 mg/l	43 mg/l
- directe	77 mg/l	82 mg/l	31,5 mg/l
- indirecte	16 mg/l	13 mg/l	11,5 mg/l
Cholestérol	2,10 g/l	1,75 g/l	1,60 g/l
Lipides		6,35 g/l	7 g/l
Phosphatases alcalines	30 U.B.	17,5 U.B.	8 U.B.
Coagulation			
- Temps de Quick ...		33 % le 15.6.1968	
Transaminases	S.G.O.T. : 1 570 U.F. S.G.P.T. : 1 580 U.F.	S.G.O.T. : 870 U.F. S.G.P.T. : 420 U.F.	S.G.O.T. : 170 U.F. S.G.P.T. : 165 U.F.
Tests de floculation			
- Thymol		19 U.V.	10,5 U.V.
- Hanger		Négatif	Négatif
Protides - électrophorèse		Protides totaux : 52 g‰ Albumine : 58 % alpha 1 : 5,6 % alpha 2 : 9,4 % beta : 10 % gamma : 17 %	Le 29 Juin Protides totaux : 63 g‰ Albumine : 49,9 % alpha 1 : 6,4 % alpha 2 : 8,7 % beta : 12,4 % gamma : 22,6 %
Urines			
- Pigments biliaires	+++		
- Sels biliaires	+++		

TABLEAU I (SUITE) - REHOSPITALISATION

	TRANSFUSION									
HEMOGRAMME	– Globules Rouges	2 340 000		1 800 000	2 610 000	2 510 000			2 330 000	2 620 000
	Hb	6 g		avant transf		6,7			anisocytose	anisocytose
	VG.	0,89		2090000après		0,92			anisochromie	anisochromie
	Diamètre moyen			7,25micr.						
	Volume moyen			72 micr.3						
	Reticulocytes	1,8 %				1,6 %	1,8 %			7,2 %
	– Globules blancs	6 600		16 900	11 600	6 400	5 600			22 200
	Polys N	65 %		60 %	61 %	54 %	51 %			50 %
	E			4 %	1 %	1 %	2 %			2 %
	B									Myéloc. 1 %
	Lymphocytes	21 %		29 %	31 %	34 %	36 %			31 %
	Monocytes	13 %		7 %	7 %	11 %	11 %			16 %
	Plasmocytes	1 %								Méta 1 %
	– Plaquettes			444 000		199 000				
	– Hématocrite			13 %						
MEDULLOGRAMME	– Normoblastes 16%		12 %				15 %	36 %		
	Proérythrobl.		4 %				5 %	2 %		
	Erythrob. baso		8 %				4 %	25 %		
	Erythro-Polychr		0 %				4 %	9 %		
	Erythro-Orthoch		0 %				2 %			
	– Leucocytes hyalins 16%									
	Monocytes		5 %							
	Plasmocytes		1 %					1 %		
	Lymphocytes		13 %					13 %		
	– Granulocytes 68%									
	Hémocytoblastes		2 %							
	Myéloblastes		1 %					2 %		
	Promyélocytes		1 %					1 %		
	Myélocytes N,E,B		(N) 10 %					(N) 22%		
	Métamyélo N		26 %					20 %		
	E + b		(E) 1 %							
	Polys N,E,B		(N) 18 %					(N) 4%		
	Remarques		MOELLE riche Arrêt Matur Stade baso				Méga-caryo			
	Test de Coombs		IgG, IgM+C'			IgG, IgM+C'				
	Fer sérique	240 gamma%								

TABLEAU II

HEMOGRAMME													
– Globules Rouges	2 580 000	2 710 000	3 320 000	3 050 000	3 830 000	3 940 000	4 220 000	4 090 000	4 600 000	4 600 000	4 120 000	3 960 000
Hb		légère ani-	10 g					11,8 g	10 g			8 g
V.G.		socytose	1,03					1,01	1,01			0,71
Réticulocytes		11,6 %			6,6 %	3,8 %	2,4 %			1 %		1,8 %
– Globules Blancs	19 200	22 400	15 400	19 000	20 000	10 000	10 400	7 400	12 000	7 100	13 600	8 800
Polys N	60 %	65 %	32 %		44 %	43 %	40 %	45 %	40 %	51 %	59 %	73 %
E + B	1 % (E)	Myélo 1 %			1 % (E)	1 % (E)	2 % (E)	5 % (E)	3 % (E)	2 % (E)	3 % (E)	3 % (E)
Lymphocytes	29 %	30 %	56 %		49 %	48 %	42 %	23 %	40 %	36 %	32 %	10 %
Monocytes	9 %	4 %	12 %		6 %	8 %	15 %	15 %	15 %	10 %	6 %	11 %
Plasmocytes	1 %						1 %	2 %				
Plaquettes								364 000				
MEDULLOGRAMME												
– Normoblastes												
Proérythroblastes		2 %			3 %			2 %		1 %		
Erythroblastes B		10 %			4 %			6 %		8 %		
Erythro-Polych		5 %			3 %			11 %		10 %		
– Leucocytes hyalins												
Monocytes		5 %			5 %			3 %		8 %		
Plasmocytes								1 %		1 %		
Lymphocytes		24 %			92 %			7 %		16 %		
– Granulocytes												
Myeloblastes								2 %		2 %		
Promyélocytes								2 %		2 %		
Myélocytes N		8 %			17 %			18 %		15 %		
– E + B												
Métamyélo N		9 %			10 %			19 %		22 %		
– E + B										1 % (E)		
Polys N		36 %			25 %			27 %		13 %		
– E + B		1 % (E)			1 % (E)			2 % E		1 % (E)		
Remarques					Moelle peu riche							
Test de Coombs				IgG				IgG	IgG et IgM + C'			
Fer sérique							99 gamma %			60 gamma %		

Sortie du service : 29/4/1968

TABLEAU II (Suite)

III - DISCUSSION

A - L'HEMOLYSE AU COURS DES HEPATITES VIRALES :

1 - Fréquence et historique :

Dès 1901, Achard et Loeper avaient déjà signalé l'existence de troubles hématologiques au décours d'affections virales. Ils remarquèrent l'existence d'une leucopénie précoce, avec une augmentation du nombre des monocytes lors de l'évolution d'affection, telle que l'hépatite virale.

En fait, ce phénomène est bien connu et il est admis de tous que dans de très nombreuses infections virales, on peut voir l'association de leucopénie, alors même que l'on observe une augmentation relative du taux des monocytes possédant une morphologie atypique. La mononucléose infectieuse est à ce sujet un bon exemple dont nous avons déjà souligné une certaine parenté avec l'hépatite virale.

En dehors ou plutôt dans l'ordre de ces phénomènes, si on étudie les aspects hématologiques de l'hépatite virale, on voit que certaines, souvent mortelles du point de vue évolutif, s'accompagnent de thrombocytopénie responsable en outre de symptomatologie diverse, purpura, hématurie, moeléna.

Mais à côté des leucopénies avec hypermonocytose relative, à côté des thrombopénies au pronostic défavorable, il existe des formes, certes connues mais rares, où une anémie de type hémolytique survient dans le courant évolutif d'une hépatite virale.

En effet, il s'agit d'une complication rare mais connue, puisqu'en 1961, Kivel (31) rapporte un certain nombre de cas auxquels il insère ses observations personnelles,

.../

l'ensemble constituant une synthèse de 27 cas. L'hémolyse avait été suspectée sur l'existence d'une anémie avec réticulocytose, mais le fer sérique n'avait pas été recherché. A ce propos, Kivel s'étend assez longuement sur le mécanisme de cette hémolyse. Parmi ces 27 cas, 9 seulement avaient bénéficié d'une recherche immunologique. Or, lors de ces 9 études immunologiques, effectuées pour retrouver un facteur, peut-être identique responsable de l'hémolyse, un seul sujet avait un test de Coombs positif avec présence d'hémolysine dans le sérum. Chez un second, on retrouvait un test de Coombs douteux, mais ce malade était par ailleurs porteur d'une anémie hémolytique congénitale non sphérocytaire.

Depuis, de rares observations concernant ce fait, ont été rapporté par divers auteurs. Citons en particulier celle de Salen (55) en 1966, mais le malade présentait en outre un déficit en G.6.P.D. Enfin, en 1967, Horstmann (28) rapporte la survenue, chez un nourrisson âgé de 6 mois, d'une hépatite infectieuse et d'une anémie hémolytique. Le test de Coombs pratiqué à cette occasion était positif.

Nous voyons que la survenue d'une hémolyse au décours d'une hépatite virale est une complication peu fréquente.

2 - Mécanisme :

En fait, le mécanisme de cette hémolyse peut être discuté.

a) Facteur intrinsèque : Peut-on parler de l'action d'un facteur intrinsèque provenant du produit de dégradation de l'hépatocyte par le virus de l'hépatite ?

Likerwise pense que la cause est en rapport avec ce

.../

qu'il appelle "la déplétion en facteur hépatique". Bien que l'explication, qu'il élabore pour prouver une telle théorie soit peu satisfaisante, il trouve écho auprès de certains auteurs qui abondent dans son sens.

C'est ainsi que Hill et Haussmann constatent une amélioration de l'hémolyse par suite d'une thérapeutique comprenant des injections d'extraits de foie.

Quant à Goldamer, il pense apporter une preuve supplémentaire par le phénomène inverse. A cet effet, il injecte de l'extrait de foie d'ictérique à des sujets atteints d'anémie mégaloblastique et il constate une aggravation de l'hémolyse, qui se traduit par une réticulocytose accrue.

Enfin, Hall trouve une relation entre le nombre des hématies et le diamètre des hépatocytes au cours des hépatites chroniques.

b) Action directe du virus :

Une seconde hypothèse consisterait à accuser l'action directe du virus sur l'hématie, mais un tel mécanisme n'a pu être confirmé ni cliniquement ni expérimentalement.

c) Processus immunologique :

Enfin, un processus immunologique peut être avancé comme responsable de cette hémolyse. Un tel mécanisme est plus satisfaisant pour l'esprit et surtout c'est celui en faveur duquel on possède le faisceau d'arguments le plus important. En tous cas, ce sera le mécanisme qui retiendra le plus notre attention.

.../

En fait, la constatation d'un test de Coombs passagèrement positif au cours d'une crise de déglobulisation, succédant à un épisode infectieux, est une chose connue. Les premiers auteurs qui avaient étudié ces accès d'hyperhémolyse chez des sujets atteints de maladie hémolytique congénitale avaient déjà suspecté l'existence d'un facteur exogène commun par la constatation du phénomène simultanément chez les personnes d'une même famille ou par sa survenue épidémique.

Enfin, certains observateurs étudiant ce même phénomène chez des sujets ayant une microsphérocytose héréditaire avaient fait part de la présence d'auto-anticorps (64-44).

Plus récemment, Alagille et Coll. (1) analysant l'association anémie hémolytique, réticulocytopénie et érythroblastopénie, établissent leur étude à propos de deux enfants porteurs d'une microsphérocytose héréditaire jusque là bien tolérée ; or, cette crise de déglobulisation se produit à la suite d'une infection rhinopharyngée, ce qui amène les auteurs à suspecter l'infection virale comme responsable de la crise ; déjà pour expliquer l'hyperhémolyse diverses hypothèses avaient été reprises, mais une seule, plus satisfaisante avait été retenue. D'ailleurs, le mécanisme de cette hémolyse par auto-anticorps se trouvait confirmé par un test de Coombs positif.

Or, au cours du syndrome d'Owren et Gasser survenant chez des sujets porteurs d'une anémie congénitale de type sphérocytaire, le même processus qui déclenche l'hyperhémolyse accentuant l'anémie aplastique, est responsable de la part hémolytique de l'anémie aigue survenant au

.../

décours de notre hépatite infectieuse. Il s'agit d'un mécanisme immunologique par auto-immunisation. Ce fait avait déjà été signalé en 1955 par Dacie (12), qui, étudiant les hépatites infectieuses avec hémolyse, pense qu'il est possible de rencontrer au décours d'une hépatite virale comme au décours de toutes autres viroses, une anémie hémolytique de type auto-immune avec la présence d'auto-anticorps, par suite de facteurs induits par le virus, mais il refute l'action directe du virus sur les hématies.

Moeschlin et Coll. étaient déjà de cet avis en 1954 en étudiant le même problème mais au cours de circonstances différentes, puisqu'il s'agissait d'une infection pulmonaire de type virale. De plus, il avait constaté que dans le cas où un test de Coombs direct ou indirect était retrouvé positif où on pouvait isoler des agglutinines incomplètes de type froide, il fallait un temps de latence nécessaire à l'induction et à la formation de ces auto-anticorps. A ce propos, il relève le délai de deux semaines dans 11 cas et celui supérieur à deux semaines dans 16 autres cas sur un certain nombre d'observations étudiées par lui-même.

En fait, de même que dans les cas associant hépatite infectieuse et anémie hémolytique, le test de Coombs est souvent négatif, la positivité de ces mêmes tests immunologiques est fait rare au décours des crises hémolytiques survenant chez des sujets porteurs d'une sphérocytose héréditaire (12). Et cette recherche souvent vaine n'est pas sans causer une certaine négligeance chez nombre d'observateurs, qui ne demandent même plus un test de Coombs devant une hémolyse, surtout lorsque le diagnostic de Minkowski-Chauffard est préalablement établi. De toutes

.../

façons, les liens de cause à effet entre les poussées aiguës d'érythroblastopénie et la date où l'on pratique le test de Coombs ne sont pas précisés, que ce soit dans le cadre d'une sphérocytose ou d'une anémie hémolytique acquise, telle qu'elle se présente dans notre observation. Cependant, on retrouve dans les observations de Dameshek (14) et Castillo de Bonnevaux (3) la notion d'un Coombs positif au cours d'une poussée d'érythroblastopénie, et ces auteurs précisent le caractère transitoire de cette positivité. Ce caractère éphémère est confirmé dans l'article fait par Alagille et Coll. (1) qui soulignent que ce test de Coombs est positif à partir du 6ème jour environ de l'anémie et qu'il se négative déjà au 11ème jour dans les deux observations qu'il rapporte.

Nous pouvons appliquer ces différentes remarques, du moins hypothétiquement à notre étude. Aussi, l'absence de positivité d'un test de Coombs, c'est-à-dire la rareté avec laquelle on a pu mettre en évidence la présence d'anticorps à la surface des hématies ne constitue pas un argument pour refuter notre hypothèse. En effet, comme nous venons de l'observer à propos d'autres affections virales, les tests de Coombs n'ont peut-être pas été effectués assez rapidement. Il est à noter néanmoins que l'observation (48) que nous avons rapportée ne constitue pas un exemple du caractère éphémère de la positivité des tests immunologiques, puisque le test de Coombs a été positif du 7/3 au 10/4, donc un peu plus d'un mois. Il est vrai qu'il n'a été vérifié que trois fois : le 7/3, le 12/3 et le 10/4. Mais il serait difficile de parler de rechute puisque les numérations et formules sanguines pratiquées à des intervales de temps plus rapprochés montrent la persistance de l'anémie.

.../

Avant de conclure, il convient de faire deux remarques :

En premier lieu , il est à noter que seules les deux premières recherches du 7/3 et du 12/3 ont un test de Coombs de type mixte gamma G et gamma M + C'. Enfin, un second fait semble un peu paradoxal, du moins en apparence, c'est l'association d'un test de Coombs positif et d'un taux de globules rouges sensiblement normal durant la seconde hospitalisation, où on ne remarque en fait, qu'une rechute de l'hépatite, sans atteinte hématologique nette. Il semble que ces deux modalités évolutives puissent être imputables à la thérapeutique comme nous le verrons par la suite.

Nous venons de voir que le mécanisme immunologique responsable de l'hémolyse n'est pas purement hypothétique, mais fondé sur un test de Coombs positif à plusieurs reprises. Par ailleurs, ce mécanisme est le même que celui qui entraîne une crise hémolytique au décours de diverses viroses. Enfin, c'est le même phénomène qui accentue l'anémie provoquée par une érythroblastopénie aigue chez des sujets porteurs d'un Minkowski-Chauffard.

L'existence même de ce type d'hémolyse est bien établie puisque des classifications fondées sur les données des tests immunologiques avec des incidences cliniques ont pu récemment être établis (56). C'est en fonction de cette classification concernant les anémies hémolytiques par auto-anticorps et les résultats immunologiques effectués chez notre sujet atteint d'hépatite virale que nous pouvons classer notre hémolyse dans les anémies hémolytiques de type mixte. Ces anémies hémolytiques présentent la particularité de posséder un test de Coombs de type mixte, au cours de leur évolution. Ce type mixte correspond à deux anticorps différents fixés à la surface de l'hématie :

.../

gamma G de spécificité anti Rh et gamma M fixant le complément de spécificité anti I.
Ces anémies hémolytiques ont en commun un certain nombre de particularités : en effet, la demi durée de vie des hématies est très courte puisqu'elle atteint en moyenne 8,4 j. expliquant une anémie brutalement intense. Par ailleurs, on peut, dans un but théorique de schématisation, dire que la séquestration des hématies au cours d'une hémolyse par auto-anticorps de type mixte,se fait le plus souvent dans un site mixte hépato-splénique à prédominance splénique, ceci contrairement au type gamma G où la séquestration est uniquement splénique. C'est en se basant sur cette séquestration à prédominance splénique que certains auteurs (14) ont empiriquement préconisé et fait pratiquer une splénectomie, qui, par ailleurs, ne s'est avéré qu'exceptionnellement salutaire : environ le nombre de fois nécessaire pour penser que cette évolution favorable n'était due qu'au caractère transitoire du phénomène ou qu'aux autres thérapeutiques simultanément associées.
Aussi, c'est à tort que ces auteurs pensaient que la splénomégalie constatée, était la cause de cette hémolyse alors qu'elle n'en est au plus qu'une conséquence. Alagille (1) a abordé ce problème à propos des observations qu'il rapporte, concernant hémolyse et érythroblastopénie, succédant à une infection virale chez des sujets atteints de microsphérocytose congénitale.
Dameshek (14) pensait que l'infection entrainait un hypersplénisme responsable de la crise anémique par destruction des hématies au niveau de la rate, et il croyait que l'érythroblastopénie n'était que secondaire à cette pénurie en globules rouges. Mais Denny (18) rapporte une observation où une splénectomie précoce ne modifie pas la

.../

date de survenue de la crise réticulocytaire au cours d'une érythroblastopénie. Or, avant lui, Moeschlin cite l'hypersplénisme comme un épiphénomène qu'il explique par le schéma suivant :

> L'atteinte hépatique entraîne une hypertension portale responsable de la congestion splénique qui devient le lieu de séquestration des hématies.

Ainsi, nous voyons que l'hémolyse relatée dans notre observation présente tous les caractères d'une auto-immunisation de type mixte : à savoir, découverte de globuline de type IgG et IgM + C', anémie très sévère constituée en quelques jours, ce qui correspond à l'association d'une érythroblastopénie et d'une durée de vie des hématies très raccourcie, enfin hépatosplénomégalie en accord avec un site de séquestration mixte.

B - ERYTHROBLASTOPENIE AU COURS DES HEPATITES INFECTIEUSES

Nous venons d'étudier l'association hépatite virale et anémie hémolytique : du point de vue fréquence, pour en souligner la rareté, et en ce qui concerne le mécanisme pour accorder notre préférence à l'étiologie immunitaire. Nous allons, en observant un plan à peu près identique, analyser la seconde association, hépatite virale et érythroblastopénie.

Dans l'introduction, nous expliquons comment Owren, le premier, avait, au cours de sphérocytose héréditaire, rapporté ce phénomène comme l'étiologie de l'anémie durant les crises de déglobulisation, comment Gasser puis d'autres auteurs avaient décrit

.../

ce même phénomène au décours d'anémies hémolytiques autres, voire en absence même de ces dernières.

1 - Fréquence et historique :

L'association hépatite virale et anémie aplastique est connue, mais rare.

Schwarz (57) en 1966, rapporte 11 cas publiés depuis 1955 auxquels il ajoute 3 cas personnels. L'anémie aplastique avait été découverte de 1 à 6 semaines après l'apparition clinique des signes d'hépatite. Un délai maximum de 6 mois fut relevé par Simpson dans une observation.

Dans notre observation cette latence est observée : On découvre le 12 Février l'existence d'un subictère. L'enfant n'est hospitalisé que le 6 Mars. On pratique une numération le jour même de l'hospitalisation. Devant une anémie à 2.340.000 hématies, on effectue le lendemain un médullogramme qui décèle un arrêt hématopoïétique portant exclusivement sur la lignée érythrocytaire. Ce blocage dans la maturation siège au stade compris entre érythroblaste basophile et érythroblaste polychromatophile. Cependant, si dans notre observation on ne constate qu'une atteinte de la lignée rouge, dans lescas relatés par Schwarz (57) et notamment chez ses trois malades personnels, on note une atteinte des trois lignées tant sanguines que médullaires. Il s'agit donc là d'une complication connue mais rarement démontrée.

On est en droit de se demander si la fréquence réelle n'est pas supérieure à celle qui est effectivement démontrée. Le nombre restreint de cas est en rapport avec une absence de recherche systématique. Cette négligeance est expliquée par le fait que bien souvent, l'anémie hémolytique ou perturbation purement sanguine masque une aggravation de type aplastique surtout si on se contente d'investigations cliniques

.../

et biologiques courantes et effectuées à des intervalles de temps trop espacés. D'ailleurs, l'historique même de ce syndrome d'Owren et Gasser nous montre une certaine confusion chez les auteurs pour savoir si la crise de déglobulisation incombe à l'hyperhémolyse, à l'érythroblastopénie ou à l'association des deux.

Depuis longtemps, on avait relevé des perturbations hématologiques transitoires au cours des hépatites virales. Schwarz rapporte tous ces faits dans son article et en souligne le caractère chronologique:

- l'atteinte de la lignée blanche se produit durant la phase préictérique. Cette atteinte se manifeste par une leucopénie et une hyperlymphocytose relative, pouvant, comme nous l'avons signalé, s'accompagner d'anomalies particulières de type morphologique. Environ deux semaines après le début de la fièvre, on constate habituellement un retour à la normale, en taux et en pourcentage, des éléments de la lignée blanche (27).

- les perturbations touchant le nombre des plaquettes pour en réduire le taux, ne dure que la phase d'invasion de l'affection.

- quant aux hématies, comme en témoigne l'anémie, le phénomène survient entre la 2ème et la 3ème semaine après le début de l'ictère (11).

On avait trop tendance à considérer ces perturbations cliniques et surtout biologiques, comme des anomalies purement sanguines. Pour ce faire, on se référait à l'anémie que l'on considérait de type hémolytique. Il est vrai qu'il y avait quelques arguments en faveur de cette théorie : Une réticulocytose était présente durant les 2ème et 3ème semaines après le début de

.../

l'ictère avec un taux maximum vers la 3ème ou 4ème semaine. A l'aide d'hématies homologues marquées au Cr 51 on parvenait à vérifier un raccourcissement de la $\frac{1}{2}$ durée de vie des hématies. D'ailleurs, cette hémolyse peut persister un an (12-30) et on a pu mettre en évidence le caractère prolongé de cette hémolyse : on trouve une élévation durable du taux de bilirubine indirecte. Quant à la destruction précoce mais prolongée des hématies, elle peut être vérifiée par l'étude répétée de la $\frac{1}{2}$ durée de vie toujours par méthode isotopique, à l'aide du Cr 51.

Ainsi, on expliquait cet état d'anémie prolongée par une simple hémolyse persistante dont la cause hypothétique reposait sur diverses étiologies : cirrhose, hépatite chronique, anémie hémolytique congénitale et surtout anémie hémolytique avec test de Coombs positif.

Mais Schwarz rectifie ces préjugés et donne à chaque phénomène une étiopathogénie plus délimitée mais plus exacte. Il admet que dans 11 cas rapportés par lui et dans ses trois cas personnels, adjoints aux précédents, il puisse y avoir une hémolyse, encore que le test de Coombs soit négatif chaque fois qu'il fût pratiqué, mais il pense surtout qu'il existe un autre phénomène qui aggrave et prolonge l'anémie. L'anémie devient alors de type aplasique. Il remarque à ce sujet que, dans les observations qu'il rapporte, le taux urinaire de coproporphyrine et sérique de fer (65), s'élève durant la phase ictérique. Ces deux augmentations laissent supposer, pour lui, un défaut dans la synthèse de l'hème.
Enfin, dans ses trois observations personnelles, les médullogrammes pratiqués montrent dans chaque cas une moelle très pauvre et dont l'atteinte touche à la fois les trois lignées.

A ce sujet, il convient de remarquer, en ce qui concerne notre publication, une particularité : si dans les cas rapportés et

.../

étudiés plus précisément par Schwarz, il s'agissait de pancytopénie, notre nourrisson, lui, ne présente qu'une atteinte élective des éléments rouges tant sanguine que médullaire, avec moelle riche par ailleurs.

Ainsi, l'érythroblastopénie au cours des hépatites infectieuses était connue mais cette association était rare. L'atteinte faisait partie de l'aplasie touchant tous les éléments médullaires. On pouvait déjà formuler quelques remarques concernant le pronostic d'une telle association.

- Schwarz (57) en souligne déjà la sévérité. Tous les 11 cas rapportés ont eu une évolution fatale. Quant à ses trois cas personnels, le pronostic fut légèrement plus favorable : le premier fut décédé durant son hospitalisation, le second quitta l'hopital avec une réticulocytose à 11 % après 5 mois de traitement. Seul le troisième malade sortit avec un hémogramme et une moelle normaux.

- Le traitement est en réalité bien décevant, car même si le sujet est mis sous corticothérapie dès l'apparition de l'anémie, il n'y a aucune réponse favorable dans la majorité des cas. C'est pourquoi, on a cherché d'autres médications adjuvantes ou substitutives : Pour ses trois cas personnels, Schwarz (57) utilise le même schéma thérapeutique (corticothérapie et hormone mâle) et il obtient des réponses évolutives variables. Le premier sujet en plus des transfusions est mis sous corticothérapie ; mais il meurt d'une septicémie dès l'instauration du traitement. Le second reçoit quotidiennement 60 mg de testostérone et 10 mg de prednisone. Ce traitement est poursuivi trois mois environ. Le sujet sort, comme nous l'avons vu, avec une réticulocytose non négligeable. Quant au dernier, il bénéficie également de

.../

40 mg de propionate de testostérone et de 10 mg de prednisone par jour. La durée du traitement est de 2 mois. Le résultat est très satisfaisant. Il faut cependant noter que ce traitement n'est pas favorable constamment. Il présente par ailleurs bien des inconvénients dont le premier est de constituer une double hormonothérapie chez des sujets parfois jeunes : dans cette étude, ils avaient respectivement 8, 3 ½ et 3 ans. Ce dernier est sorti avec un taux de plaquettes encore bas. A ce propos, l'auteur signale que cette lignée constitue celle qui répond le plus tardivement quelque soit la thérapeutique instaurée (57). Cette remarque avait déjà été soulevée par Shahidi et Diamond en 1961 (59).

En conclusion, Schwarz (57) préconise cette double hormonothérapie en précisant que la corticothérapie doit être massive jusqu'à obtention d'une réponse initiale qui fera progressivement diminuer la posologie. On maintiendra néanmoins un taux de base suffisamment longtemps, excédant même le retour à la normale des anomalies hématomédullaires. Quant à l'androgénothérapie, on peut ne constater une réponse qu'après 7 mois d'apport quotidien.

2 - Mécanisme :

Peut-on comprendre l'étiopathogénie des érythroblastopénies au cours des hépatites virales ? Il est indéniable que la cause exacte de l'érythroblastopénie dans ce cadre restera quelque peu imprécise. On a avancé beaucoup d'hypothèses. On peut en soutenir certaines mais en refuter d'autres par des arguments directs ou indirects. Les arguments directs sont fournis par l'étude de ce même phénomène au cours d'autres affections. Ces dernières ont le plus souvent, comme antécédent immédiat, une virose et la comparaison avec notre étude s'établit d'autant plus volontiers qu'il s'y associe une anémie hémolytique.

.../

Il est certain que le rôle d'un facteur infectieux est reconnu et admis de longue date (47). Le plus souvent, il s'agit d'une infection virale des voies respiratoires supérieures.

- Alagille (1) a recherché un tel antécédent chez ses malades porteurs d'une anémie sphérocytaire congénitale. Dans notre observation, nous ne retrouvons pas d'infection rhinopharyngée mais l'hépatite virale constitue à elle seule les conditions préalables de cette virose.

- Owren déjà dans ses 4 cas, simultanément survenus chez les membres d'une même famille, relevait un épisode virale inaugurale et une tendance épidémique assez marquée. Ce fait fut souligné par d'autres auteurs : Dameshek (14) trois cas en 1948, Esmond, trois cas en 1955 et plus récemment Robins, cinq cas en 1965.
  Tendance épidémique, infection virale inaugurale, ces faits sont souvent présents pour ne pas dire constants, mais le mode d'action reste discuté.

a) Hypersplénisme :

Dameshek (14) déplace le problème comme il le fait à propos de l'hémolyse. Il pense que l'infection entraîne un hypersplénisme responsable d'une sequestration globulaire ; cette dernière par son importance et sa rapidité provoque une déplétion médullaire. Cette hypothèse est démentie par Denny (18). Comme preuve, il rapporte deux cas d'érythroblastopénie survenus simultanément chez une mère et sa fille. Une splénectomie faite chez cette dernière ne modifie en rien la date de survenue de la crise réticulocytaire. Par ailleurs, les deux observations rapportées par Alagille et Coll. prouvent que la splénectomie reste sans incident sur l'évolution du phénomène érythroblastopénique (1).
De toute façon, si hypersplénisme et hyperhémolyse pouvaient

.../

avoir quelques relations, l'érythroblastopénie est un phénomène différent.

b) Carence folique :

Un regain d'intérêt du problème nous est apporté par l'observation de Mengel (43) en 1964. Il établit son étude à propos d'une mononucléose infectieuse dont nous avons déjà souligné l'identité à divers égards avec notre observation. Cette similitude de faits commence par une anémie hémolytique par auto-anticorps pour se prolonger par une érythroblastopénie, le tout suivant un ordre chronologiquement assez identique à notre cas.
L'anémie hémolytique a lieu deux à trois semaines après le début de la mononucléose infectieuse. Le test de Coombs pratiqué est alors positif. La recherche immunologique est poussée plus en avant. Le taux d'agglutinine froide avec complément est positif à 1/180° avec absence d'anticorps chaud et d'hémolysine.

Pour l'auteur, cette érythroblastopénie est consécutive au déficit relatif en acide folique. Pour compenser cette hémolyse dont le caractère immunologique ne fait pas de doute (divers examens dont un test de Coombs positif) une hématopoïèse intense apparaît, qui bientôt s'atténue et finit par s'épuiser par déficit en acide folique. Mengel, qui veut apporter à cette théorie des preuves expérimentales, fait effectuer divers examens biologiques complémentaires :

- l'épreuve de charge par l'hisidine est perturbée : après la prise orale de 15 mg d'histidine, on mesure dans les urines l'excrétion d'acide forminio-glutamique (F.I.G.L.U.) Le taux normal devrait être inférieur à 25 mg par 24 h ; mais dans ce cas, il est de 70 mg par 24 h.

.../

- Mengel apporte une autre preuve en faveur de cette hypothèse. Il s'agit d'un test thérapeutique ; mais on peut mettre cette dernière à caution, parce qu'en fait, il ne met plus en cause le seul facteur évoqué qui est un déficit en acide folique. Si après 4 jours de traitement par acide folique, le taux des réticulocytes qui était de 2,8 % remonte à 20 %, il serait nécessaire de mentionner que le traitement comprenait outre 400 ml de sang, 60 mg de prednisone par jour. Nous savons que l'effet favorable de cette dernière médication sera souligné par Schwarz. Et ce traitement sera en fait employé dans toute érythroblastopénie dont l'évolution spontanée peut également être parfois favorable.

Ainsi, nous voyons que le test thérapeutique ne constitue pas une preuve expérimentale du moins tel qu'il est exploité dans le cas de l'observation rapporté par Mengel. On peut néanmoins retenir les perturbations constatées au cours de l'épreuve de charge par l'histidine ; le phénomène avait déjà été signalé par Chanarin (5) dès 1959. De plus, à cette date, il évoquait dans son article, non seulement une élimination massive en acide forminio-glutamique, mais aussi en acide urocanique. Par la suite, en 1962 (8) et en 1964 (7), il reprend ce sujet en soulignant la similitude entre les médullogrammes faits au cours des crises d'érythroblastopénie et ceux consécutifs à des traitements par les antifoliques. Dans les deux cas, les sujets ne possèdent au niveau de leur moelle que les éléments les plus jeunes ; avec fréquemment une déviation mégaloblastique.

Chanarin pense que ce processus est directement en rapport avec l'infection virale. L'hémolyse entraîne par voie de conséquence une hématopoïèse accrue ; mais l'acide folique nécessaire à la maturation des érythroblastes ne peut être utilisé. Il est inhibé par l'action d'un facteur. Ce facteur

.../

inhibiteur proviendrait de l'infection virale (6) ; de plus, il trouve une baisse rapide du taux sérique de l'acide folique après injection chez ses sujets (5-6-7). Cette fuite du produit injecté laisserait supposer une inhibition, voire une destruction.

En fait, il est incontesté que lors de l'hémolyse aiguë, l'érythropoïèse intense détermine une baisse importante d'acide folique. Cette dernière ne constitue en réalité qu'une conséquence ne pouvant être que secondaire à l'anémie. Les divers examens pratiqués ne font que constater cette carence. Si le taux sérique d'acide folique est bas, on n'a pas recherché ou du moins pas mentionné le taux médullaire. De plus, on ne possède aucune expérimentation in vitro montrant l'inhibition de l'acide folique.

c) Aplasie toxique :

L'étiologie toxique semble retenir l'attention de certains auteurs qui, comme le rapporte Schwarz, concluraient à une pancytopénie par action directe au niveau de la moelle. De ce fait, ils tendent à rapprocher ce phénomène d'une aplasie toxique telle qu'on pourrait la redouter au cours d'une intoxication thérapeutique par le chloramphénicol par exemple.

Dans les divers cas étudiés on ne retrouve pas la notion de prise antérieure de médicament ou autres toxiques. Pour expliquer l'origine de ce toxique il faut se tourner vers un produit endogène provenant indirectement d'une action du virus hépatique. Le précurseur serait un produit de dégradation, fruit de la destruction de l'hépatocyte par le virus de l'hépatite (57).

.../

Plus simplement, on pourrait accuser la cellule hépatique de remplir une de ses fonctions avec un manque d'efficacité. Cette fonction consisterait à détruire un certain nombre de produits cataboliques cytotoxiques pour les cellules de la moelle en particulier (57). L'hypothèse d'un poison cytotoxique peut à priori prêter à discussion en ce qui concerne les aplasies dont témoignent les observations de Schwarz, notamment ses trois cas personnels. La discussion est plus malaisée dans notre observation pour diverses raisons :

L'atteinte électivement érythroblastopénique bien que connue est plus rare. Notre médullogramme étudié à diverses reprises témoigne d'une richesse cellulaire. On n'a pas noté la présence de vacuole dans les érythroblastes, constatation qui est fréquente à la phase de blocage.

Aussi, une atteinte de type toxique semble peu vraisemblable.

d) Action directe du virus sur les érythroblastes :

Peut-on suggérer une action directe du virus de l'hépatite au niveau médullaire, sur les érythroblastes avec ou sans incidence sur les autres lignées ? En absence de preuve cytologique directe par la mise en évidence du virus sur les érythroblastes, on possède divers arguments d'ordre expérimental.

On sait que le virus MHV 3 inoculé à la souris, reproduit des lésions hépatiques histologiquement semblables à celles consécutives à une hépatite infectieuse chez l'homme. En partant de ce fait expérimental, Piazza et Coll. (49) ont étudié les effets extra hépatiques de ce virus MHV 3 chez la souris, en portant plus particulièrement leur recherche au niveau médulloganglionnaire.

.../

- incidence médullaire : on observe une hypoplasie de la lignée érythroblastique mais également un arrêt de développement et de maturation de la lignée blanche au stade myélocytaire.

- incidence ganglionnaire : Par ailleurs, le ganglion est le siège d'une destruction cellulaire importante.

- enfin, on trouve après inoculation à la souris, une concentration non négligeable de ce même virus MHV 3 tant au niveau de la moelle que du tissu lymphopoïétique.

Un autre virus (VEE) (25) responsable d'encéphalite équestre possède expérimentalement le même tropisme médulloganglionnaire. On observe chez la souris après inoculation de ce virus VEE des atteintes identiques à celles obtenues par le virus MHV 3.

- Gleiser et Coll. (25) ont étendu leurs expériences à l'étude des effets de ce virus VEE après inoculation à différents animaux autres que la souris : tel le porc, l'âne etc.. Enfin, chez l'homme (29) la contamination expérimentale de ce virus a amené chez des volontaires l'apparition de résultats, différents seulement par l'ampleur des phénomènes constatés, mais identiques dans leur mode d'action.

- Howie (29) a analysé ces faits chez l'homme. Il a constaté une atteinte des trois lignées au niveau sanguin, et ceci dès la fin de la première semaine succédant à l'infection expérimentale. Au moment où la pancytopénie est la plus importante, il met en évidence, au niveau de la moelle, une atteinte de tous les éléments. Enfin, une guérison compléte avec retour à l'état antérieur, tant sanguine que médullaire, survient dans un délai de 3 à 14 jours.

.../

Par ailleurs, il remarque que lorsqu'il ne peut plus isoler le virus au niveau du sang, il le retrouve par culture médullaire.

Au cours d'une hépatite virale, il est possible d'isoler le virus en effectuant des prélèvements à différents niveaux (sang, urines et fécès). Ceci persiste durant toute la période où existent des signes infectieux. Aussi, un arrêt éventuel de l'hématopoïèse, touchant aussi bien la lignée rouge et blanche que plaquettaire, et survenant durant la phase ictérique, ferait admettre l'atteinte directe des cellules souches, aux deux niveaux médullogangliomnaires.

Mais toutes les infections virales et en particulier l'hépatite, ne provoquent pas un arrêt, même incomplet de l'hématopoïèse lors de chaque infection, chez chaque individu atteint. Pour expliquer cette sélection relative, Schwarz se réfère à d'autres constatations et émet diverses hypothèses (57).

- Le chloramphénicol de même que d'autres produits possédant des propriétés toxiques identiques sont susceptibles de provoquer une pancytopénie de type aplastique chez un nombre restreint de malades. Or, si l'agent toxique est identique chez plusieurs sujets soumis au même traitement, il n'en persiste pas moins une susceptibilité individuelle particulière. On est amener à invoquer un facteur personnel héréditaire.

- Une autre hypothèse consiste à penser que l'hépatite infectieuse possède différents types de virus comme agents responsables de l'infection. Ainsi, chaque type de virus serait responsable d'une atteinte hématologique de degré différent. La confirmation d'une pluralité virale aussi importante n'a pas encore été prouvée et, bien que le nombre de souches isolées par certain (Mc Collum) dépasse la trentaine, ces

.../

résultats n'ont pas été confirmés par d'autres chercheurs. D'ailleurs, ces virus ne peuvent être considérés que "comme candidats à une responsabilité dans l'hépatite" (37). De toute façon, il faudrait admettre que de nombreux cas d'hépatite ou tout simplement d'infection virale seraient suivis d'une atteinte hématopoïétique si modérée et si transitoire, qu'elle passerait inaperçue. L'existence de cette érythroblastopénie ne serait démasquée que par une hémolyse associée.

e) Mécanisme immunologique :

On peut anticiper quelque peu et supposer au niveau médullaire une action semblable à celle qui se trouve vérifiée au niveau sanguin. Ainsi les auto-anticorps toucheraient à la fois les érythroblastes en même temps que les érythrocytes.

Analysons tout d'abord certains faits :

- Déjà en 1954 Eisenmann et Dameshek (21) invoquaient un mécanisme immunologique au cours des anémies hypolastiques. En la faveur de cette hypothèse, ils remarquèrent l'effet favorable de la corticothérapie dans certains cas où elle constituait la seule médication. Ils croyaient que les auto-anticorps que l'on mettait en évidence au cours de certaines anémies hémolytiques seraient susceptibles d'avoir aussi parfois une action sur les érythroblastes. Ainsi, cette action serait double et une même cause immunologique serait responsable de l'érythropénie et de l'érythroblastopénie.

- Pisciotta et Hinz (50) en 1956 apportent une preuve biologique à l'hypothèse précédente. Ils constatent que certains érythroblastes de sujets atteints d'anémie auto-immune, présentent une sensibilité vis à vis de ces mêmes auto-

.../

anticorps. Cette sensibilité touche essentiellement les érythroblastes acidophiles. La mise en évidence in vitro de ce phénomène se fera un an plus tard à l'aide de sérum antiglobulaire humain.

- Rossi et Coll. montrent que même des érythroblastes basophiles étaient agglutinables par des auto-anticorps de type chauds et froids.

- Krantz et Kao (33) en 1967, étudiant une érythroblastopénie chronique chez un sujet ne présentant pas de tumeur thymique relèvent les faits suivants :

  . A l'aide d'immunoglobulines extraites du plasma du malade, ils obtiennent par immunofluorescence une fixation au niveau des noyaux d'érythroblastes chez des sujets sains. A l'inverse, on ne constate pas de phénomène de ce genre avec les immunoglobulines de sujets sains.

- C'est dans ce même sens qu'il faut interpréter les résultats d'une observation récente rapportée par Gueria (26).

  . Il s'agit d'un jeune marocain de 18 ans. Ce malade, traité pour Hodgkin depuis 2 ans, présente un syndrome anémique. La numération globulaire confirme le déficit des hématies en montrant par ailleurs un chiffre absolu de réticulocytes en faveur d'une réaction régénérative. Cette dernière est mise en évidence par une importante érythroblastose à la ponction médullaire. Par ailleurs, le taux des plaquettes est presque nul alors que le nombre et la formule blanche ne sont pas touchés. La recherche d'une étiologie conduit les auteurs à pratiquer quelques examens :

  Le test de Coombs est positif et de type mixte IgG et IgM + C'.

  - L'élution montre la présence d'anticorps anti I.

.../

- la recherche d'anticorps antiplaquette par l'étude de la déviation du complément est négatif ; mais on retrouve une consommation importante d'antiglobuline à l'aide de plaquettes d'un sujet sain isogroupe.

. Quelques jours après on décèle une leucopénie avec absence d'anticorps antileucocytes.

. Sous corticothérapie (Betamethasone 6 mg/j) l'anémie se répare en 15 jours, la thrombopénie en 1 mois. Les leucocytes mettent plus longtemps à atteindre un chiffre normal.

. Cinq mois après, on refait les tests immunologiques qui sont négatifs bien qu'il persiste toujours une sensibilité des hématies traitées par bromeline.

. L'évolution est fort intéressante puisque 2 mois et demi environ après la première hospitalisation, le sujet revient pour une rechute anémique. Peu de temps après son admission, on découvre une leucopénie. Les tests complémentaires prouvent la nature auto-immune de l'anémie, mais cette fois l'absence de réticulocyte amène les auteurs à pratiquer un myélogramme qui témoigne d'un arrêt de maturation des érythroblastes au stade acidophiles. La mise en évidence d'anticorps dirigés contre les noyaux de ces érythroblastes acidophiles se fait par immunofluorescence.

- Commentaire :

. au total, on voit que dans cette observation, les tests immunologiques mettent en évidence au niveau des érythrocytes, des anticorps de surface de type mixte et au niveau des érythroblastes acidophiles des anticorps nucléaires. Il existe, en outre, un processus immunologique pour expliquer la thrombopénie et rien en ce qui concerne la

.../

cause de la leucopénie.

. L'atteinte élective des érythroblastes au niveau médullaire laisserait supposer une différence antigénique entre les noyaux de ces cellules et ceux des autres lignées.

. On peut en conclure qu'il ne s'agit pas d'une simple extension de l'activité des anticorps antiérythrocytaires. A ce point de vue, on voit la parenté avec les observations de Krantz et Kao (33). De plus, on soulignera la particularité thérapeutique lors de la rehospitalisation :

- comme on le préconisait dans le syndrome d'Owren et Gasser, le malade est transfusé puis mis sous corticothérapie ; mais de plus, il reçoit un traitement immunodépresseur par la caryolysine.
- cette triple thérapeutique négative le test de Coombs en deux semaines et le sujet sort 1 mois après avec une moelle normale.

En conclusion:

Nous voyons que les érythroblastopénies de type immunologique possèdent deux aspects physiopathogéniques.

1) - Une simple extension de l'activité antiérythrocytaire (48). Dans ce cas :

. l'atteinte érythrocytaire est le plus souvent isolée à la lecture de l'hémogramme.

. la recherche d'auto-anticorps sériques est de type mixte IgG et IgM + C'.

. au niveau de la moelle, on retrouve les mêmes anticorps fixés sur la membrane des érythroblastes basophiles.

.../

. nous sommes en présence d'une moelle riche.

2) - Une atteinte hématomédullaire auto-immune mais de type différent (26-47):

. au niveau sanguin, la possibilité de destruction des différentes lignées sera variable.

. au niveau médullaire, on décèlera des anticorps dirigés contre les noyaux des érythroblastes.

. les anticorps sériques et médullaires sont immunologiquement différents.

Ainsi, si le phénomène décrit par Owren et l'étude faite chez le sujet atteint d'un Hodgkin se rattachent à cette seconde catégorie, notre observation peut se classer dans le premier type d'atteinte. En effet, l'affection ne touche que la lignée rouge ; le test de Coombs est de type mixte. La moelle est riche et l'arrêt de maturation porte sur les érythroblastes basophiles.
Nous avons toutes conditions requises pour une simple extension de l'activité antiérythrocytaire ; mais on n'a pas retrouvé ces mêmes anticorps sur la membrane érythroblastique à l'étude de la moelle. Peut-être que cette recherche effectuée 10 jours après l'admission du malade a été trop tardive.

f) <u>Déterminisme de cette auto-immunisation</u> :

Nous admettons l'existence de cette double auto-immunisation identique; néanmoins, il reste un dernier problème : celui dont la solution constituerait une réponse au déterminisme qui contraint, certains organismes à fabriquer ces auto-anticorps.

- Ces dernières années, par suite d'études entreprises aussi bien sur la nature que surtout sur la spécificité de ces

.../

auto-anticorps, nous possédons des éléments nouveaux pour comprendre la physiopathologie des anémies hémolytiques auto-immunes.

- Il n'est plus question de mettre en doute l'existence de globulines décelées à la surface des hématies, ni de contester leur fonction d'auto-anticorps. Nous connaissons l'antigène spécifique sur lequel chaque anticorps se fixe et même leur équivalent au cours des iso-immunisations.
Mais nous devons expliquer le pourquoi de cette auto-immunisation. Il se pose alors deux questions :

. Pourquoi un individu atteint d'une hépatite virale développe des anticorps contre les constituants de son organisme ?
Si on admet l'existence de circonstances favorisantes dont l'hépatite virale en ferait partie, on doit constater que lors de ces mêmes circonstances, le phénomène n'a lieu que chez certains individus. Bien sûr, l'anémie hémolytique par auto-anticorps serait plus fréquemment découverte au décours des hépatites virales si on pratiquait plus souvent des tests de Coombs pour expliquer ces chutes transitoires d'hématies. Bien sûr, une érythroblastopénie de type immunologique passe souvent inaperçue chez un sujet atteint de cette même infection.

. Ces perturbations hématologiques sont cependant loin de constituer un signe commun de l'hépatite infectieuse.
L'existence même de cette sélection pour malheureuse qu'elle soit, laisse prévoir la notion de terrain réceptif. Ainsi l'association de circonstances favorisantes et d'un facteur génétique semble indispensable pour déclancher un tel phénomène. Nous devons étudier séparément ces deux conditions :

<u>Le facteur génétique</u> : L'existence d'un facteur génétique peut être avancée conformément aux études cliniques et

.../

expérimentales.

Cliniquement :

L'apparition de crises de déglobulisation dans les mêmes circonstances chez des membres d'une même famille, comme l'avait entrevu Owren (47), semble assez particulière.

On retrouve parfois chez les membres d'une même famille des anomalies du système immunitaire, des auto-anticorps de type divers, voire des maladies auto-immunes (tumeurs thymiques et taux de globulines effondré, voire nul, thyroïdite et anticorps antithyroïdiens, myasthénie et anticorps anti-muscle etc...). Si ce même phénomène n'a pas été mis en évidence au cours des anémies hémolytique ou des crises d'érythroblastopénie, c'est parce qu'on ne le recherche pas systématiquement (16).

Quant aux preuves expérimentales :

Long G. et Coll. (35) ont étudié les anémies hémolytiques par auto-anticorps chez les souris N.Z.B. (études effectuées en Nouvelle Zélande). Ils rapportent un certain nombre de faits qui confirment le caractère génétique d'un tel mécanisme et sa similitude avec ce que l'on constate en clinique humaine.

- La majorité des animaux de cette lignée présente en 3 à 9 mois, une anémie hémolytique auto-immune avec test de Coombs positif. On retrouve des cellules L.E. chez certains, ceux notamment qui font des néphrites de type lupique.
- La constatation, lors des maladies auto-immunes en général et plus particulièrement des anémies hémolytiques d'atteinte thymique, ont amené des auteurs à imputer une certaine responsabilité à cet organe (16).

.../

Les études récentes concluant au rôle du thymus dans l'acquisition des "compétences immunitaires" n'ont fait que leur fournir un appoint supplémentaire. Ce rôle reste néanmoins hypothétique en ce qui concerne les anémies hémolytiques par auto-anticorps, puisque la thymectomie thérapeutique n'apporte rien de concluant. On ne mentionne pas d'anomalie de cet organe dans l'autopsie de notre jeune malade.

- Lors des expériences d'hybridation on a pu démontrer le rôle de l'hérédité dans la genèse de l'auto-immunisation. Cette hérédité ayant, du moins expérimentalement, un "caractère autosomique dominant".

Les circonstances favorisantes :

Nous reprendrons brièvement les hypothèses de l'auto-immunisation en général, pour nous étendre plus longuement sur celles qui s'appliquent plus particulièrement à notre cas.

En général :

On admet deux groupes d'hypothèses pour expliquer le dérèglement des deux parties en présence. Ces deux parties étant les constituants antigéniques et le système immunitaire.

1) Dérèglement antigénique "théorie périphérique" :

- soit libération d'un antigène jusque là séquestré : phénomène qui se voit dans les auto-immunisations vis à vis du cristallin, des spermatozoïdes, de la thyroglobuline ...
- soit modification antigénique par action d'agents exogènes allergiques, traumatiques, bactériens ou viraux : si le virus remplit par excellence ce rôle, en raison de son pouvoir d'hémadsorption, on n'a pas pu mettre en évidence

.../

les modifications touchant les antigènes fixés sur les hématies, mais le fameux antigène Tn résultant de cette agression virale n'est plus du domaine des hypothèses actuellement, comme il est très probable que la polyagglutinabilité observée au cours d'infections bactériennes répond à l'apparition d'antigène T. Ce phénomène résulte de l'action particulière d'enzyme (la neuraminidase) qui ferait apparaître cet agglutinogène normalement présent chez tous, mais caché.

2) Dérèglement du système immunitaire "théorie centrale" :

- Soit il s'agit de la théorie clonale (selon Burnet) avec le réveil des cellules ou clones interdits et la rupture de tolérance immunitaire

- soit la perte de la tolérance immunitaire par immunisation d'un antigène proche de l'autologue, cette seconde hypothèse pouvant compléter la précédente.

- Des études plus récentes remplacent l'échelle cellulaire par l'échelle moléculaire (le gène ou groupe de gènes remplace la cellule pour produire des anticorps). Ce fait renforce l'existence d'un facteur génétique.

- Entre ces deux théories (périphérique ou centrale), il peut paraître difficile de choisir un guide pour atteindre des données pathogéniques solides.
  Au début, les anémies hémolytiques avec agglutinines froides succédant à des infections virales, constituèrent des preuves en faveur de la modification antigénique. Mais nous avons vu que cette modification n'a pu être vérifiée. Par contre, l'infection virale entraîne souvent une atteinte lymphocytaire (n'en témoigne la numération et formule sanguine). Il est simple, partant de ce fait, d'associer cette atteinte lymphocytaire avec un dérèglement passager du système immunitaire.

.../

En particulier :

L'application de cette dernière hypothèse semble séduisante en ce qui concerne l'hépatite virale et il convient d'y rattacher deux théories nouvelles.

Celles-ci furent défendues respectivement par Mac Kay et Popper. Ces théories avaient été émises en ce qui concerne L'"activ chronic hepatitis" et que l'on tend à surnommer "hépatites chroniques actives". Il s'agit d'hépatopathie de longue durée (plus de 6 mois d'après Mac Kay). Cependant, le terrain (enfants et sujets jeunes), le mode évolutif (possibilité de rechutes avec accentuation des phénomènes inflammatoires et constitution de nodules type cirrhotique), nous permettent de rapprocher ces observations de la nôtre :
En effet, notre malade a fait une rechute deux mois et demi après l'épisode initial et 1 mois environ après une guérison vérifiée biologiquement. La rechute qui se manifeste par un ictère peu intense, se confirme par des résultats biologiques assez explicites (les transaminases sont plus élevés que lors de la première hospitalisation, en ce qui concerne les S.G.O.T. 1570 U contre 700 U et pour les S.G.P.T. 1580 U contre 1130 U).

1) Théorie soutenue par Mac Kay (38)

Le virus de l'hépatite, de même que certains autres facteurs (allergiques, toxiques, nutritionnels) lèsent les hépatocytes. Ces cellules détruites constituent des antigènes induisant la formation d'anticorps antifoie. Ce processus est à l'origine de l'auto-entretien de la maladie. Or, "se référant aux hypothèses de Burnet" Mac Kay pense que si certains sujets possèdent génétiquement un défaut de l'homeostase immunitaire, il y a prolifération de clones cellulaires interdits. Ce défaut de répression des lignées cellulaires immunologiquement compétentes, amènerait par extension la fabrication d'auto-

.../

anticorps contre d'autres organes. Ce mécanisme expliquerait d'après l'auteur les manifestations extra-hépatiques, à savoir articulaires, séreuses et hématologiques. Il fait d'ailleurs entrer dans ce cadre la classique "hépatite lupoïde".

Actuellement, on ne croit plus à l'existence de ces anticorps anti-foie. Tous les faits concourent à démontrer que les réactions de fixation du complément en présence d'extrait hépatique, résultent de l'action des anticorps anti-mitochondries, anti-noyaux etc... Ainsi, si Mac Kay a eu l'avantage d'établir une des premières théories sur la genèse des divers phénomènes pathologiques au cours de cette affection, il s'avère que ses hypothèses immunologiques sont inexactes. Les critiques formulées envers lui aussi bien en France qu'à l'étranger, nous amène à envisager la seconde théorie.

2) Théorie telle que la concevait Popper et Coll. (52)

Au cours de toutes hépatopathies on assiste à une activation du mesenchyme par lésion du tissu hépatocellulaire initial. La prolifération des immunocytes tels que macrophages lymphocytes, histiocytes, plasmocytes... amènerait la fabrication d'anticorps. Ces anticorps seraient dirigés non seulement contre le foie dont les lésions constitueraient des adjuvants de l'immunisation, mais aussi contre d'autres tissus (hématopoïétique en particulier).
Aussi, la formation de ces divers complexes antigène-anticorps, possèderait différentes actions cytotoxiques. L'auteur solidifie ses hypothèses par les résultats biologiques retrouvés : ces résultats témoignent d'une hyperactivité des immunocytes, augmentation des gamma globulines, dosage d'anticorps circulants, positivité de certaines réactions telles que Latex ou faux B.W.

.../

Au total :

L'analyse de ces diverses théories nous montre l'existence de circonstances favorisantes que constitue l'hépatite infectieuse, et la notion de terrain que personnalise le facteur génétique présent chez certains individus.
Ainsi, au décours de toutes hépatopathies, certains sujets seulement présentent une évolution d'un type particulier avec des phénomènes immunologiques.

C - CONDUITE A TENIR :

Notre observation (48) est particulière par cette triple association érythro-cytopénie et érythroblastopénie, survenant au décours d'une hépatite virale.

Sison étude nous a conduit à formuler parfois des hypothèses, il nous permet d'en dégager quelques directives présentant un intérêt diagnostique certain pour nous, et une éventuelle note favorable quant au pronostic pour le malade.

. d'un point de vue clinique, nous voyons que la N.F.S. est indispensable chez tout sujet atteint d'hépatite infectieuse. Toute anomalie portant sur une lignée devra nous astreindre à rechercher l'étiologie d'une part, puis l'intégrité ou l'atteinte simultanée de la moelle d'autre part. Pour la lignée blanche et plaquettaire, l'étude de la ponction médullaire semble indispensable. Pour la série érythrocytaire, le taux des réticulocytes constitue un excellent signe de présomption d'érythroblastopénie. En effet, en présence d'une anémie, l'absence cliniquement d'augmentation de l'ictère et biologiquement d'élévation de la bilirubinémie libre, du stercobilinogène et du fer sérique, témoigne du caractère aplastique de cette anémie. La réciproque n'est pas toujours exacte, puisqu'il peut y avoir coexistence

.../

d'anémie hémolytique et d'érythroblastopénie. Dans un tel cas, qui est celui de notre observation, la réticulocytopénie résulte d'un examen simple et signe cette association. La plupart des auteurs vont même jusqu'à exiger un taux en valeur absolue, et un chiffre inférieur à 20.000 éléments par mm2 est, dans un contexte anémique, synonyme d'un phénomène hypo ou aplasique associé (62).

. Dans une telle éventualité, on entreprendra le plus rapidement une recherche immunologique :

- au niveau sanguin :

  . Par les techniques de Coombs et d'élution, afin de définir avec précision la nature des auto-anticorps ainsi que leur spécificité vis à vis d'hématies tests.

  . On complètera par une recherche d'agglutinines froides d'hémolysines voire d'anticorps antileucocytaires et anti-plaquettaires devant une leucopénie ou une thrombopénie conjointes.

- au niveau de la moelle : Il est important de préciser :

  . la richesse de la moelle,

  . sur quelle lignée et à quel niveau porte l'atteinte,

  . préciser les caractères de cette atteinte : destruction ou blocage de maturation.

  . on poursuit par une recherche d'anticorps antinucléaires ou de surface, dirigés contre la cellule où s'arrête la maturation.

D - PRONOSTIC ET THERAPEUTIQUE :

1 - L'évolution traitée : semble favorable, mais reste très capricieuse.

.../

Si les hépatites compliquées d'anémie hémolytique évoluent le plus souvent sans incidents, au point de passer inaperçue (31), celles qui se doublent d'une érythroblastopénie ou plus exactement d'aplasie médullaire, ont un pronostic sombre (57).

2 - Le schéma thérapeutique : n'est pas bien déterminé.

Avec un certain recul, certaines thérapeutiques semblent inutiles pour ne pas dire offensives.

- L'acide folique ou la vitaminothérapie (B 12) plus particulièrement) ne doivent leur utilisation qu'à une étiopathogénie erronnée.
- L'androgénothérapie, préconisée pour son rôle d'exacerbation de l'hématopoïèse était utilisée à forte dose (2mg/K et /j) de testostérone ou d'équivalent). La durée du traitement varie entre quelques semaines et 7 mois, comme l'avait souligné Schwarz (57). L'emploi en avait déjà été préconisé par P.E. Weill, dès 1938, à propos de l'anémie de Fanconi, approuvé par J. Bernard en 1948, puis par Shahidi et Diamond en 1959. Si l'amélioration faisant suite n'est pas explicite, l'apparition de signe de virilisation semble constante. Quant à ses incidences sur la croissance, elles sont très discutées : niées par Dreyfus et Najean ; redoutées par Shahidi et Crigler qui l'accusent d'accélérer la maturation osseuse. Aussi est-il préférable de s'en abstenir.
- La Splénectomie confirme le plus souvent son inefficacité. (18).

Ce qu'il reste à faire :

- Les transfusions améliorent certainement l'évolution immédiate. Il s'agit d'un traitement symptomatique dont le

.../

rythme et les quantités sont proportionnels à l'âge et au poids du malade, après avoir apprécié l'importance de l'anémie.

. La corticothérapie agit de trois manières :

- action sur l'hépatite virale :

Nous ne reviendrons pas sur un problème longuement débattu. Si l'emploi en est séduisant sur un plan théorique, en pratique il est assez contreversé. Les signes généraux s'amendent plus rapidement. Le déjaunissement est plus précoce. La chute de l'hyperbilirubinémie survient plus tôt de même que la crise urinaire. La durée de l'asthénie est raccourcie.
Mais la corticothérapie n'empêche ni la survenue d'un ictère grave, ni l'évolution vers une cirrhose post-hépatique. Par ailleurs, on l'a accusée de favoriser les rechutes. Néanmoins, la plupart des auteurs l'utilisent lors des rechutes, des formes graves ou prolongées. Rappelons que dans notre observation son administration au cours de la première hospitalisation, était due non à l'hépatite, mais aux complications hématologiques.

- action sur l'anémie hémolytique :

Le recours à la corticothérapie, pour des anémies hémolytiques avec auto-anticorps chauds est admis.
La Prednisone est le médicament le plus usité et toujours essayé en premier (B. Dreyfus, H. Rochand, C. Sultan : Juin 1967).

- Action sur l'érythroblastopénie :

Schwarz souligne son emploi qu'il associe à la testostérone (57). Il reconnait cependant que même si le sujet

est mis à ce traitement dès l'apparition de l'affection, la réponse peut être négative. Il conseille dans ce cas la poursuite du traitement. Plus récemment, Dameshek et Coll. (Nov. 1967), ont souligné "la réponse complète obtenue par corticothérapie ainsi que son action immunosuppresseur appréciable". A cet effet, ils conseillent un traitement d'attaque poursuivi par le maintien d'une faible corticothérapie d'entretien.
Nous devons personnellement reconnaître l'évolution satisfaisante incombant à ce traitement, tant en ce qui concerne l'hémolyse que l'érythroblastopénie. Il faut signaler également la disparition des auto-anticorps de type mixte gamme M et C', qui réapparaitront lors de la seconde hospitalisation, le traitement ayant été interrompu entre-temps.

La posologie conseillée est d'emblée une dose initiale de 1 à 3 mg/K/j jusqu'à l'amélioration de l'anémie ; ce qui peut durer plusieurs mois.
Progressivement on baissera la dose jusqu'à obtention d'un taux minimum nécessaire au maintien de la rémission. Cette dose est classiquement de 5 mg par jour, ce qui nous semble un peu faible.
Enfin, la corticothérapie ne dispense pas des précautions d'usage, mais il faut toujours garder présent à l'esprit, l'activité pro-infectieuse d'une telle thérapeutique. Cette activité est d'autant plus marquée qu'il s'agit de période de contagion ou d'incubation. Le manque actuel de médication antivirale doit réduire l'utilisation de la corticothérapie à l'indispensable ; notamment dans les collectivités d'enfants où il faut redouter les épidémies de rougeole et de varicelle pouvant revêtir une gravité mortelle comme chez notre malade.

.../

- Citons quelques thérapeutiques n'ayant pas fait leurs preuves mais en vogue.

  - Les autres immuno-dépresseurs (la corticothérapie pouvant être considérée comme le précurseur). Leur emploi est admis en ce qui concerne les anémies hémolytiques auto-immunes chroniques avec agglutinines froides.

    - Parmi ces drogues, les plus employées sont :

      les agents alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil) et les antimétabolites (Imuran).

    - Le traitement doit être prolongé plusieurs mois. Les inconvénients sont d'autant plus ennuyeux qu'ils peuvent aggraver par leur propre toxicité, l'affection en cours (hépato et hémato-toxicité).

    - Cette chimiothérapie paraît plus active que les mercaptanes (Penicillamine, Mercaptopyridoxine) que l'on considère parfois à tort comme des immuno-suppresseurs et qui ne sont que des dépolymérisants. Leur action principale consiste à transformer les macroglobulines IgM (19S) en 5 sous fragments dont la constante de sédimentation serait de 7 s.

    - L'exsanguino-transfusion s'adresse plus souvent à des sujets très jeunes atteints d'hépatite sur-aigue. On ne connaît pas les résultats exacts d'une telle thérapeutique sur une auto-immunisation associée : leur action semble être l'équivalent d'une transfusion, sans disparition des auto-anticorps.

Au total de ce long débat, nous retiendrons que les transfusions sont le traitement symptomatique d'urgence. Quant à la corticothérapie, elle comprend deux étapes posologiques, associée aux précautions habituelles.

.../

IV - CONCLUSION :

L'originalité de cette observation nous conduit à une conception pathogénique qui nous paraît séduisante.

A - LE TERRAIN :

Il s'agit d'un enfant atteint d'hépatite virale. Cette hépatite est confirmée biologiquement et l'examen histologique après ponction biopsique en apporte la certitude.

Cette hépatite a une évolution assez particulière, puisqu'elle rechute environ 1 mois après une guérison soupçonnée cliniquement et surtout assurée par le retour à la normale des tests biologiques. Hépatite à rechute mais aussi d'évolution cirrhogène, prévisible peut-être par un "bloc béta gamma globulines", ébauché sur la première électrophorèse effectuée lors de la seconde hospitalisation, et qui fut vérifiée et révélée en fait par les données histologiques lors de l'autopsie. Cette hépatite virale à rechute d'évolution cirrhogène s'associe à une anémie hémolytique aigue et à une érythroblastopénie aigue.

B - L'ANEMIE HEMOLYTIQUE EST ACQUISE :

Son caractère hémolytique est fortement soupçonné biologiquement, bien que l'érythroblastopénie masque les signes de régénération attendus au cours des anémies de ce type. Son origine acquise repose sur l'absence de signe en faveur d'une maladie de Minkowski-Chauffard, d'une hémoglobinopathie ou d'un déficit enzymatique érythrocytaire, alors que le test de Coombs est positif à plusieurs reprises. Ce test de Coombs est de type mixte et nous savons que, dans ce cas, la séquestration des hématies est double, hépato-splénique ; Or, l'hépatomégalie associée à une rate débordant de 3 cm, le grill costal semble assumer les fonctions requises. Rappelons que l'atteinte érythrocytaire est isolée et que l'absence d'atteinte des

.../

autres lignées nous éloigne de ce que l'on considère comme complication hématologique des hépatites virales, où l'on voit à côté de l'anémie, une leucopénie et une baisse du taux plaquettaire.

Enfin, lors de la seconde hospitalisation, bien que l'on ne signale pas de rechute du syndrome anémique, on constate une légère baisse progressive du nombre des hématies avec la persistance d'une réticulocytose à 1,8 %, le test de Coombs étant toujours positif et de type mixte.

C - L'ERYTHROBLASTOPENIE AIGUE :

Elle est suspectée sur l'absence de signe de régénération, analysée sur les médullogrammes répétés. Cette érythroblastopénie offre quelques particularités. En effet, les frottis de moelle sont riches avec un arrêt de maturation des érythroblastes au stade basophile. Quant à son étiologie, si un mécanisme immunologique n'a pu être prouvé par la mise en évidence d'anticorps fixés sur l'érythroblaste, il peut être fortement suspecté parce qu'on retrouve dans l'observation les conditions nécessaires à une double atteinte par les anticorps touchant simultanément les érythrocytes et les érythroblastes. En effet, dans tous les cas où une telle atteinte était invoquée et vérifiée par la découverte d'anticorps au niveau de la membrane de l'érythroblaste, le test de Coombs était de type mixte et l'on se trouvait en face d'une moelle riche avec arrêt de maturation des érythroblastes au stade basophile. Soulignons l'importance du syndrome anémique du fait de cette atteinte à deux niveaux simultanément.

La discussion étiopathogénique quant à l'origine de ces anticorps ne peut être qu'hypothétique. Notre observation ne mentionne aucun antécédent personnel pathologique tant lointain qu'immédiat, et dès lors, nous serions enclins à considérer l'hépatite virale comme responsable de cette production d'auto-anticorps. Or, à ce propos,

.../

il est très séduisant de se reporter aux travaux de Popper comme nous l'avons fait et d'associer hypothétiquement la formation d'auto-anticorps à ce qu'il appelait l'activation du mesenchyme, qui peut se voir dans l'hépatite virale, d'autant qu'elle est de type prolongé ou cirrhogène.

D - LES INCIDENCES DE LA CORTICOTHERAPIE DANS NOTRE OBSERVATION :

Nous avons vu que la corticothérapie instaurée lors de la première hospitalisation avait pour but d'atténuer le syndrôme anémique en minimisant les phénomènes immunologiques. Cette thérapeutique avait toujours été préconisée, par les divers auteurs ayant étudié les phénomènes d'Owren et Gasser, comme susceptible d'y apporter une certaine amélioration. Or, en ce qui concerne notre jeune malade, l'action sur l'anémie hémolytique et l'érythroblastopénie a été satisfaisante puisqu'on assiste à un retour à la normale, avec une réparation médullaire rapide, moins d'une semaine, et une numération globulaire mettant un mois et demi pour atteindre le chiffre de 4 millions. Une autre preuve confirmant l'effet immunodépresseur attribué à la corticothérapie, est fournie par les deux derniers tests de Coombs pratiqués en fin de la première hospitalisation, qui ne sont plus retrouvés que du type simple IgG.

Par contre, nous voyons que la corticothérapie n'a eu aucun effet sur l'évolution de l'hépatite virale, puisqu'elle s'est soldée par une rechute et une tendance cirrhogène.

Quant à la reprise de cette hormonothérapie lors de la seconde hospitalisation, sa responsabilité dans l'issue fatale par varicelle maligne semble probable.

A notre connaissance, aucune observation associant cette triple pathologie n'a été publiée jusqu'à ce jour.

Vu le Président de thèse
Signé : Julien Marie

Vu le Doyen honoraire
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine
Signé : G. Brouet

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
Signé : Robert Mallet

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALAGILLE D., TRON Ph., TUPIN J., CHARLAS J.
Erythroblastopénie aigüe avec test de Coombs passagèrement positif.
Arch. Franç. Pédiat., 1966, 23, 3, 313-323.

2 - BETKE K., de BATIN F., SAVTHOFF R.
Aplastiche Krise bei Konstitutionellem hämolytischen Ikterus. Gleichzeitige Erkrankung dreier Geschwister im Zusammenhang mit einer Grippe-Infektion.
Deutch. Med. Wschr., 1955, 80, 1358.

3 - CASTILLO de BONNEVAUX, SCHIAFFINO A., FONSECA D., CLEAVES F., BIDEGAIN S.
Crisis aplasica en el curso de une anemia hemolitica constitutional.
Arch. Ped. Uruguay, 1962, 33, 73

4 - CAZAL P., IZARN P., EMBERGER J.
Erythroblastopénie aigüe de Gasser. Etude caryométrique.
Sang, 1959, 30, 1-5.

5 - CHANARIN I., DACIE J.V., MOLLIN D.L.
Folic acid deficiency in haemolytic anemia.
Brit. J. Haemat., 1959, 5, 245.

6 - CHANARIN I., BURMAN D., Mc BENNET.
The familial aplastic crisis in hereditary spherocytosis : Urocanic acid and Forminino Glutamic Acid excretion studies in a case with megaloblastic arrest.
Blood, 1962, 20, 33.

7 - CHANARIN I.,
Acute arrest of haematopoiesis.
Brit. H. Haemat., 1964, 10, 43.

.../

8 - CHAPTAL J., JEAN R., IZARN P., EMBERGER J., NAVARRO M.
Erythroblastopénie aigüe. A propos de 8 observations.
Méd. Infant., 1963, 5, 267-278.

9 - COHEN P., GARDNER F.H.
The thrombocytopenic effect of sustained high-dosage prednisone therapy in thrombocytopenic purpura.
New Eng. J. Med., 265, 611, 1961.

10 - CONRAD M.D.
Infectious hepatitis Milit.
Med., 130, 594, 1965

11 - CONRAD M.E., SCHWARTZ F.D., YOUNG A.A.
Infectious hepatitis - a generalized disease.
Amer. J. Med., 37, 789,1964.

12 - DACIE J.V.
Hereditary spherocytosis (in : the haemolytic anemias : congenital and acquired ; part I. The congenital anemias)
Chirchill Edit., London, 1960, 85-150.

13 - DAMESHEK W.
Familial hemolytic crisis
New Engl. J. Med., 1941, 224, 52.

14 - DAMESHEK W., BLOOM M.L.
The events in the hemolytic crisis of hereditary spherocytosis, with particular reference to the reticulocytopenia, pancytopenia and an abnormal splenic mechanism.
Blood, 1948, 3, 1381.

15 - DAMESHEK W., SCHWARTZ S.O.
Hemolysins as a cause of clinical and experimental hémolytic anemias, with particular reference to the nature of spherocytosis and increased fragility.
Am. J. Med. Sci., 1938, 196, 769.

.../

16 - DAUSSET J., COLOMBANI J.
Historique, principes généraux et signification de l'auto-immunisation.
Rev. Prat., 17, 2407, 1967.

17 - DELLER J.J.,Jr., CIRKSENA W.J., MARCARELLI J.
Fatal pancytopenia associated with viral hepatitis.
New Eng. J. Med., 266, 297, 1962.

18 - DENNY W.F., BIRD R.M., DUVAL M.K.
Hereditary spherocytosis. Is the duration of "aplastic" crisis influenced by splenectomy ?
Arch. Intern. Med., 1958, 101, 894.

19 - DREYFUS B.
Rôle probable d'un facteur héréditaire dans le déterminisme de certaines anémies hémolytiques par auto-anticorps.
Nouv. Rev. Franç. Hemat. 4, 669, 1964.

20 - EDITORIAL
Aplastic anemia after hepatitis.
New Eng. J. Med., 273, 1165, 1965.

21 - EISENMANN G., DAMESHEK W.
Splenectomy for pure red cell hypolastic anemia associated with auto-immune hemolytic disease. Report of a case.
N.E.J.M., 251, 1044, 1954.

22 - EMBERGER J.M.
Cytogénèse des cellules sanguines normales et pathologiques.
Etude caryométrique.
Thèse Montpellier, 1960.

23 - EMBERGER J.M., IZARN P. et Coll.
Etude cytologique et caryométrique de l'érythroblastopénie aigüe (3 observations).
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1962, 2, 768-769

24 - GASSER C.
Erythroblastopénie aigüe dans les anémies hémolytiques.
Sang, 1950, 21, 237.

.../

25 - GLEISER C.A., GOCHENOUR W.S., Jr., BERGE T.O., TIGERTT W.D.
The comparative pathology of experimental Venezuelan equine encephalomyelitis infection in different animal hosts.
J. Infect. Dis., 110, 80, 1962.

26 - GUERIA L., NAJMAN A., HOMBERG J.C., DUHAMEL G., ANDRE R.
Auto-Ac multiple au cours d'une maladie de Hodgkin . Interprètation d'une érythroblastopénie.
Nouv. Rev. Franç. Hemat. 5, 601, 1969.

27 - HAVENS W.P. Jr., MARCK R.E.
The leukocyte response of patients with experimentally induced infectious hepatitis.
Amer. J. Med. Sci., 212, 129, 1946.

28 - HORSTMANN W., SCHUBOTHE H., KUNZER W.
Autoimmunhämolytische Anämie in Sauglingsalter in Begleitung einer Hepatitis.
Klin. Wschr., 1967, 45, 6, 288-292.

29 - HOWIE D.S., CROSBY W.H.
Bone marrow panhypoplasia in humans experimentally induced by viral infection.
Blood, 18, 800, 1961.

30 - KALK H., WILDHIRT E.
Die posthepatitische Hyperbilirubinämie.
Klin. Med., 153, 354, 1955.

31 - KIVEL R.M.
Hematologic aspects of acute viral hepatitis.
Amer. J. Dig. Dis., 1961, 6, 1017.

32 - KMOLK ODANGOO, MARKUM A.M.
Acute erythroblastopenia in children with megaloblastic anemia.
Blood, 1957, 12, 171.

33 - KRANTZ S., KAO V.
Red cell aplasia. Demonstration of plasma inhibitor to heme synthesis and to erythroblastic nucle.
Proc. Nat. Acad. Sci., 1967, 58, 493.

.../

34 - LEVY R.N., SAWITSKY A., FLORMAN A.L., RUBIN E.
Fatal aplastic anemia after hepatitis.
New Eng. J. Med., 273, 1118, 1965.

35 - LONG G., HOLMES M.C., BURNET F.M.
Auto-antibodies produced against mouse érythrocytes in NZB mice.
Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci., 41, 4, 315-321, 1963.

36 - LORENZ E., VAISER K.,
Panmyelopathie nach Hepatitis epidemica.
Wien. Med. Wschr., 1955, 105, 19.

37 - MAC COLLUM R.W.
Les virus candidats à une responsabilité dans l'étiologie de l'hépatite.
Med. et Hyg. , 1966, 24, 147-149.

38 - MAC KAY I.R., WEIDEN S., HASKER J.
Autoimmune Hepatitis
Ann. N. Y. Acad. Sci., 124, 767, 81, 1965.

39 - MALINVAUD G., BLONDET P.
Les érythroblastopénies type Owren-Gasser.
J. Méd. Bordeaux, 1961, 9, 1184.

40 - MARCHAL F., BILSKI-PASQUIER G., VORIAS N.
L'érythroblastopénie aigüe (arrêt de maturation de la série érythroblastique dans la sphérocytose constitutionnelle. Etude caryométrique de deux cas familiaux.
Sang, 1960, 31, 30.

41 - MARCHAL G., GOUTTAS A., BILSKI-PASQUIER G., TSEVRENIS H., DUHAMEL G., VORIAS N., PAPASPYROV A., FERTAKIS A.
Le blocage de maturation de la série érythroblastique au cours des anémies hémolytiques. Etude clinique et caryométrique.
Sem. Hôp. Paris, 1962, 38, 1039.

42 - MARGOLIS J.
Aplastic crisis in congenital hemolytic icterus (acholuric jaundice) : description of three cases.
Med. J. Austr., 1953, 11, 100.

.../

43 - MENGEL C.E., WALLACE A.B., MAC DANIEL H.G.
Infectious mononucleosis haemolysis and megaloblastic arrest.
Arch. Inter. Med., 1964, 114, 333.

44 - MICHEL D., BORNEMANN K.F., THOMAS G.
Kombinierte Konstitutionnelle und erworbere Hämolytische Anaemie.
Folia. Haemat., 1956, 73, 251.

45 - MIESCH D.C., BAXTER R., LEVIN W.
Acute erythroblastopenia-pathogenesis, manifestations and management.
Arch. intern. Med., 1967, 99, 3, 461-472.

46 - NEAME P.B., SIMPSON J.C.
Acute erythroblastopenia in Kwashiorkor.
S. Afr. J. Lab. Clin. Med., 1964, 10, 27.

47 - OWREN P.A.
Congenital hemolytic jaundice. The pathogenesis of the "hémolytic crisis".
Blood, 1948, 3, 231.

48 - PERELMAN R., BORALEVI Cl., DUBOIS Cl., DESBOIS J.Cl., WATCHI J.M., HAMBOURG M., JULIEN MARIE.
Erythroblastopénie aigüe (syndrome d'Owren-Gasser) et anémie hémolytique aigüe au cours d'une hépatite virale. Varicelle maligne terminale.
Ann. Pediat., 1969, 16, 450-456.

49 - PIAZZA M., PICCININO F., MATANO F.
Studio su alcuni aspetti ematologici e virologici durante il decorso della epatite sperimentale da virus MHV-3
Riv. Ist. Sieroter. Ital., 39, 293, 1964.

50 - PISCIOTTA A.V., HINZ J.E.
Occurence of agglutinins in normoblasts.
Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y., 91, 356, 1956.

.../

51 - PITCHER C.S., SPENCE E.M.
Fatal marrow aplasia complicating infectious hepatitis.
Brit. Med. J., 1, 171, 1963.

52 - POPPER H., PARONETTO F., SCHAFFNER F.
Immune processes in the pathogenesis of liver disease.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 124, 781, 800, 1965.

53 - RAFFENSBERGER E.C.
Acute acquired hemolytic anemia, association with acute viral hepatitis.
Ann. intern. Med., 1958, 48, 1243.

54 - ROSSI V., DIENA F., SACCHETTI C.
Demonstration of specific et non specific agglutinogens in normal bone marrow erythroblasts experientia.
Basel, 13, 440, 1957.

55 - SALEN G., GOLDSTEIN F., HAURANI F., WIRTS C.W.
Acute hemolytic anemia complicating viral hepatitis in patients with glucose 6 phosphate deshydrogenase deficiency.
Ann. intern. Med., 1966, 65, 6, 1210-1220.

56 - SALMON Ch., GERBAL A.
Etude immunologique des anémies hémolytiques avec auto-anticorps.
Rev. Prat. 17, 2431, 1967.

57 - SCHWARZ E., BAEHNER R.L., DIAMOND L.K.
Aplastic anemia following hepatitis
Pediatrics, 1966, 37, 4, 681-683.

58 - SCOTT C.W.
Refractory arrest of erythropoiesis.
Brit. J. Haemat. 1966, 12, 234-238.

59 - SHAHIDI N.T., DIAMOND L.K.
Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types.
New Eng. J. Med, 264, 953, 1961.

.../

60 - SINGER K., MOTULSKY A.G.
The developing Coombs test in spherocytic hémolytic anemias
J. Lab. Clin. Med., 1949, 24, 768.

61 - SMITH T.J., MAC KINNEY R.W., SAWYER W.D.
Isolation of Venezuelan equine enchephalomyelitis virus by bone marrow culture.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 117, 271, 1964.

62 - WILLEMIN-CLOG L., CAVAROC M., RAYNAUD E.J., LAVIGNON A., MICHEL J.
Trois cas de syndrome d'Owren-Gasser observés au cours d'anémies hémolytiques.
Pédiatrie, 1968, 23, 7, 813-820.

63 - WRIGHT C.S., GARDNER E.
A study of the role of acute infections in precipitating crisis in chronic hemolytic states.
Ann. Intern. Med., 1960, 52, 530.

64 - WRIGHT C.S., DODD M.C., BOURONCLE B.R., DOAN C.A., ZOLLINGER R.M.
Studies of hemagglutinins in hereditary spherocytosis and in acquired anemia ; their relationship to the hypersplenic mechanism.
J. Lab. Clin. Med., 1951, 17, 165.

65 - Zhernakova, T.V.
Iron/copper ratio and factors affecting the level of trace elements in blood serum in infectious hepatitis.
Ter. Arkh, 34, 68, 1962.

60 - SINGER K., MOTULSKY A.G.
The developing Coombs test in spherocytic hémolytic anemias
J. Lab. Clin. Med., 1949, 24, 765.

61 - SMITH T.J., MAC KINNEY R.W., SAWYER W.D.
Isolation of Venezuelan equine encephalomyelitis virus by bone marrow culture.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 117, 271, 1964.

62 - WILLEMIN-CLOS L., CAVAROC M., RAYNAUD E.J., LAVIGNON A., MICHEL J.
Trois cas de syndrome d'Oxman-Gasser observés au cours d'anémies hémolytiques.
Pédiatrie, 1968, 23, 7, 813-820.

63 - WRIGHT C.S., GARDNER R.
A study of the role of acute infections in precipitating crisis in chronic hemolytic states.
Ann. Intern. Med., 1960, 52, 530.

64 - WRIGHT C.S., DODD M.C., BOURONCLE B.R., DOAN C.A., ZOLLINGER R.M.
Studies of hemagglutinins in hereditary spherocytosis and in acquired anemia ; their relationship to the hypersplenic mechanism.
J. Lab. Clin. Med., 1961, 17, 165.

65 - Zhornakova, T.V.
Iron/copper ratio and factors affecting the level of trace elements in blood serum in infectious hepatitis.
Tar. Arkh., 34, 68, 1962.